

Priapismo en la drepanocitosis. Diagnóstico y opciones terapéuticas

Priapism in sickle cell disease. Diagnosis and therapeutics options

Wilfredo Roque García

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El priapismo es una complicación de la anemia drepanocítica y se define como una erección prolongada, dolorosa y persistente del pene de más de 4 horas de duración sin estimulación sexual asociada. El 95 % de las crisis de priapismo en estos pacientes es de tipo isquémico o de bajo flujo y constituyen una emergencia médica que, de no diagnosticarse y tratarse adecuadamente, provoca necrosis del tejido y disfunción eréctil. En este trabajo se revisan el diagnóstico y las opciones terapéuticas actuales y futuras de esta grave complicación.

Palabras clave: drepanocitosis; priapismo; diagnóstico; tratamiento.

ABSTRACT

Priapism is a common complication of sickle cell disease and it is characterized by a prolonged, painful and persistent erection of the penis lasting more than 4 hours without associated sexual stimulation. The 95 % of priapism crisis in these patients is ischemic type and represents a medical emergency that can provoke erectile tissue necrosis and erectile dysfunction if not treated properly. In this paper we reviewed the diagnosis and the current and perspectives therapeutic options of this severe complication.

Keywords: Sickle cell disease; priapism; diagnosis; treatment.

INTRODUCCIÓN

La anemia drepanocítica (AD) es uno de los desórdenes hereditarios monogénicos más comunes del mundo con alrededor de 300 000 nuevos casos por año.¹ Esta enfermedad afecta la calidad de vida de los pacientes que la padecen y se caracteriza por crisis recurrentes de vasoclusión e inflamación que resultan en daño progresivo de múltiples órganos como el cerebro, los pulmones, el corazón, los huesos, el hígado y el bazo.²

El priapismo es una complicación común, aunque poco estudiada en el paciente con AD y se define como una erección prolongada, dolorosa y persistente del pene de más de 4 h de duración sin estimulación sexual asociada. Esta condición debe su nombre al rey de la fertilidad Príapo que se representa en la mitología griega exhibiendo un enorme falo y fue descrita por primera vez en la literatura médica en 1845.³

El priapismo se clasifica en isquémico o de bajo flujo y no isquémico o de alto flujo. El 95 % de los episodios de priapismo en pacientes con AD son de tipo isquémico y se asocian a reducción o ausencia de flujo sanguíneo en el interior de los cuerpos cavernosos, con rigidez dolorosa provocada por el estancamiento de la sangre, esto provoca un síndrome compartimental caracterizado por hipoxia, acidosis e incremento de la presión dentro de estas estructuras.^{4,5}

El priapismo recurrente (PRI) es una variedad del tipo isquémico, donde ocurren episodios autolimitados de erecciones dolorosas e indeseadas y periodos de desentumescencia con una duración de menos de 3 h, aunque en ocasiones la duración, la frecuencia y la gravedad del episodio van en aumento y anteceden a un episodio de mayor gravedad.^{6,7}

Estudios de cohorte en pacientes con AD demuestran una prevalencia del 28 % de estas crisis y que el 42 % de los adultos y el 64 % de los niños desarrollaron un episodio de priapismo antes de los 20 años, la mayoría de ellos de bajo flujo.⁸⁻¹⁰ Un estudio multicéntrico internacional encontró una prevalencia de priapismo de 35 % y de ellos el 72 % tuvo algún episodio de PRI.¹¹

Aunque el priapismo es más común en los pacientes con AD, también puede aparecer en los pacientes portadores de hemoglobina S, Sb talasemia y hemoglobinopatía SC.¹¹

Se ha descrito un pico bimodal en la incidencia con una edad de comienzo entre los 5 y 10 años en los niños y entre los 20 y 50 años en los adultos. Se ha reportado que hasta un tercio de los hombres con AD y priapismo pueden desarrollar disfunción eréctil (DE).^{12,13}

En la mayoría de los casos los episodios ocurrieron temprano en la mañana, mientras que en el 15 % ocurrió durante el sueño. La hipoxemia nocturna producida por la apnea del sueño y la relativa deshidratación y acidosis se citan entre las causas de estas crisis en pacientes con AD.¹⁴

El priapismo constituye una emergencia médica que, de no diagnosticarse y tratarse adecuadamente, podría provocar necrosis y fibrosis de los cuerpos cavernosos con DE permanente.

En este trabajo se revisan el diagnóstico y las opciones terapéuticas para los pacientes con AD y priapismo.

DIAGNÓSTICO

El reconocimiento del priapismo es eminentemente clínico, aunque los estudios de laboratorio y de imagen son importantes herramientas que corroboran el diagnóstico. La diferenciación entre el priapismo no isquémico (generalmente asociado a traumatismo) y el de tipo isquémico es vital pues el segundo constituye una urgencia médica.

El interrogatorio del paciente es extraordinariamente importante porque permitirá conocer aspectos como el antecedente de un traumatismo (usualmente la causa del priapismo de alto flujo), el tipo de hemoglobinopatía, si existe morbilidad asociada, la duración y las circunstancias en que comenzó el episodio, si se trata de un primer evento o de uno recurrente, si está asociado a fármacos o drogas de uso recreacional (marihuana, alcohol, cocaína) las posibles maniobras de alivio y los tratamientos previos usados por el paciente.

En el paciente con AD debe realizarse un examen físico completo, que incluya los sistemas respiratorio y cardiovascular, precisar la presencia de ictericia o palidez y de órgano megalia que permitan descartar cualquier otra crisis asociada.

La observación y palpación del pene nos permitirá conocer la extensión de la tumefacción (en el priapismo isquémico el glande no aparece afectado), la presencia de dolor y los cambios de coloración.^{15,16}

Los estudios de laboratorio incluirán un hemograma completo, el conteo de reticulocitos y la lámina periférica.

La aspiración y el análisis de los gases de la sangre de los cuerpos cavernosos mostrará la presencia de acidosis, hipoxemia e hipercapnia en el priapismo de tipo isquémico ($\text{pH} < 7,25$, $\text{pO}_2 < 30$ mmHg y $\text{pCO}_2 > 60$ mmHg).¹⁷

El radiólogo es central en el diagnóstico durante la fase aguda y luego en el seguimiento de posibles secuelas. Los estudios de imagen incluyen el ultrasonido doppler del pene, la angiografía y la resonancia magnética.¹⁸

El ultrasonido mostrará ausencia de flujo sanguíneo dentro de las arterias de los cuerpos cavernosos, con aumento de volumen y no compresibilidad de los sinusoides. Debe realizarse en posición de rana para una completa evaluación del pene, el perineo y las bolsas escrotales.¹⁹

Los otros dos estudios imagenológicos, aunque no forman parte de la evaluación inicial y el diagnóstico, son útiles para descartar malformaciones anatómicas (fístulas arteriovenosas), la presencia de metástasis y medir el grado de la trombosis en el interior de los cuerpos cavernosos.^{18,20}

Otras pruebas como ultrasonido abdominal, los rayos X de tórax o el análisis toxicológico en sangre u orina serán opcionales.

La evaluación del paciente con AD y priapismo debe ser integral y personalizada pues en ocasiones coexiste con alguna otra de las complicaciones de la drepanocitosis. Por otra parte, solo debe tomar el tiempo mínimo necesario para un correcto diagnóstico que permita una rápida intervención y evitar las devastadoras consecuencias del priapismo.

MANEJO Y TRATAMIENTO

Los objetivos fundamentales del tratamiento son eliminar el síndrome compartimental, restablecer el flujo sanguíneo en las arterias cavernosas, aliviar el dolor, prevenir la recurrencia de las crisis y evitar la DE.

En ocasiones los pacientes con AD utilizan técnicas para aliviar la erección dolorosa. Si bien no existen evidencias científicas de que estos métodos sean efectivos, por lo general no se desaconsejan, sobre todo si se logra mejoría, pero el paciente debe ser educado en la importancia de acudir en busca de ayuda médica si el episodio se prolonga.

Estos métodos de "autoayuda" incluyen: la realización de ejercicios (caminatas o montar bicicleta), orinar, el uso de compresas frías o calientes y la masturbación.⁷

Los pacientes con AD deben además mantener una adecuada hidratación, evitar temperaturas extremas y el consumo de alcohol.

En el caso de un episodio prolongado (más de 4 h) existen dos líneas de tratamiento: la aspiración inmediata con o sin irrigación de los cuerpos cavernosos con simpaticomiméticos y la cirugía en los casos refractarios.⁶

Para la prevención secundaria de la recurrencia del priapismo o para el tratamiento del PRI se han utilizado diferentes drogas con resultados más o menos alentadores.

Tratamiento médico

La aspiración de los cuerpos cavernosos con o sin irrigación de solución salina puede terminar con la erección hasta en el 30 % de los casos. La adición de simpaticomiméticos eleva la efectividad del proceder hasta el 80 % de los casos, siempre que se realice en las primeras 12 h del comienzo del episodio de priapismo.^{15,21,22}

Este proceder es realizado por el urólogo, quien después de aplicar anestesia local inserta una aguja calibre 19 o 21 en posición lateral a la unión peno escrotal para evitar el daño al paquete neurovascular o la uretra y aspira la sangre estancada hasta obtener sangre roja fresca, oxigenada. A través de esta misma aguja se puede irrigar solución salina o simpaticomiméticos (epinefrina, norepinefrina o fenilefrina), con el objetivo de incrementar el tono muscular de la musculatura lisa y provocar la desentumescencia del pene. La fenilefrina, un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$ es el fármaco más recomendado.²³

Es importante la monitorización de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, por el riesgo de eventos cardiovasculares secundarios a estos medicamentos.^{7,21}

La irrigación y posterior aspiración de los cuerpos cavernosos con azul de metileno para inhibir la enzima guanosilmonofosfato cíclica (c GMP) o la inyección del activador tisular del plasminógeno han sido comunicadas con éxito por varios autores; sin embargo, su uso continúa siendo experimental.²⁴⁻²⁶

Es muy poco probable que la aspiración e irrigación de los cuerpos cavernosos sea efectivo en el priapismo de más de 24-36 h de duración.²⁴ En estos casos, así como en los refractarios al manejo médico, deberá pasarse a la segunda línea de tratamiento.

Tratamiento quirúrgico

Los riesgos y los beneficios de esta opción serán discutidos con el paciente y debe explicársele que debido a la duración del episodio podrían haberse producido daños irreversibles en el tejido que provocarán DE, independientemente del proceder. En todos los casos se obtendrá el consentimiento del paciente.

El tratamiento quirúrgico consiste en establecer una comunicación o fístula entre las sinusoides de los cuerpos cavernosos y el glande, el cuerpo esponjoso o las venas para lograr drenar la sangre estancada.^{27,28}

Básicamente existen 2 tipos de procedimientos para crear esta comunicación: el cortocircuito proximal con un rango de éxito en la resolución del priapismo del 50 % y el distal con el que se resuelven entre el 65 y el 77 %.²⁹

El cirujano escogerá aquel con el cual este más familiarizado, pero generalmente se prefiere el segundo por ser más fácil e implicar menos complicaciones como la fístula o la estrechez uretral y la cavernositis purulenta.^{23,30}

Luego de terminado el proceder se hará compresión manual intermitente del pene o podría ser colocado un esfigmomanómetro pediátrico e inflarlo periódicamente para asegurar la permeabilidad de la fístula y la desentumescencia del pene.²⁹

En los casos de priapismo prolongado o refractario al tratamiento de cortocircuito distal o proximal, la implantación de una prótesis (semirrígida o inflable) ayudaría a mantener una actividad sexual adecuada. El momento de la implantación es un punto controversial pero diferentes autores prefieren hacerlo en las primeras 72 horas, antes de que se establezca la fibrosis del tejido. Entre los beneficios que supone la implantación precoz están: aliviar el dolor isquémico, evitar los riesgos de la cirugía, mantener el tamaño del pene y permitir un restablecimiento temprano de la actividad sexual.³¹⁻³³

Otro aspecto que en la actualidad ha suscitado controversias es el uso de las prótesis peneanas en la nueva era del manejo farmacológico del PRI y la DE.

Tratamiento preventivo

Hidroxicarbamida

La hidroxycarbamida (hidroxiurea), un agente antineoplásico que inhibe la enzima ribonucleótido reductasa, es el único medicamento aprobado por la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes con AD.³⁴

Los efectos beneficiosos de la hidroxiurea en el paciente con AD pueden explicarse por varios mecanismos que llevan al incremento de la hemoglobina fetal, la disminución de la producción de neutrófilos, reticulocitos y plaquetas, el incremento en la concentración de hemoglobina corpuscular y la hidratación en el interior del hematíe mejorando su deformabilidad, disminuye la adhesión de los eritrocitos al endotelio y aumenta la liberación de óxido nítrico.^{34,35}

Su uso en la prevención del priapismo y tratamiento de la DE ha sido comunicado por varios autores en estudios de pequeñas series o presentaciones de casos, por lo que la evidencia para apoyar su uso es muy limitada. La dosis del medicamento ha oscilado entre 10-30 mg/kg/día.^{36,37}

Los efectos adversos más frecuentes ocurren a nivel de la piel (caída del cabello y *rash* cutáneo), del aparato gastrointestinal (náusea y vómitos), del sistema hematológico (mielosupresión) y manifestaciones neurológicas como cefalea y vértigos.^{7,38}

Manejo transfusional

El empleo de la transfusión simple o la exanguinotransfusión en el tratamiento o la prevención del PRI, aunque reportado en pequeñas series, permanece en discusión y la evidencia que apoya su efectividad es escasa.^{30,39} La aparición de complicaciones neurológicas serias (convulsiones, hemiparesia y hemorragia cerebral) asociadas a exanguinotransfusión en el tratamiento del priapismo ha sido bien documentada.^{39,40} En consecuencia, esta modalidad terapéutica ha sido desaconsejada recientemente por un panel de expertos.⁴¹

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5)

El sildenafil, que normalmente es usado para el tratamiento de la DE, ha mostrado excelentes resultados en la prevención del PRI. El medicamento regula la vía de señales ON-cGMP- proteína kinasa G-PDE 5, restaura sus valores normales y reduce el estrés oxidativo a nivel de los vasos del pene, lo que favorece la contracción de los cuerpos cavernosos y la desentumescencia del pene.⁴² La dosis usual es de 25-50 mg diarios, a tomarse en las mañanas y nunca con actividad sexual asociada. Está contraindicado en pacientes que consumen nitroglicerina o nitrosorbide. El medicamento es bien tolerado y los principales efectos adversos son cefalea, congestión nasal, rinitis y mareos.

Terapia hormonal

El uso de la terapia hormonal se basa en la supresión del efecto androgénico en la erección actuando a diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Ha demostrado en algunos casos ser una eficaz opción en el manejo de estos pacientes; no obstante, dado el número limitado de reportes de casos y los efectos adversos que provocan, la decisión de usarla debe ser discutida con el paciente teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos que podría implicar.⁴³

Agonistas de la liberación de la hormona gonadotropina (GnRH)

Estos agentes se unen a los receptores de gonadotropina en la hipófisis y producen un incremento de las hormonas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) provocando un inicial aumento de la testosterona, que después de algunas semanas descienden a niveles de castración.

El más usado es el acetato de leuprolide (7,5 mg intramuscular mensual) por periodos entre dos meses a un año, con buena respuesta en un paciente que recibió dos dosis mensuales de leuprolide sin presentar erecciones después del segundo mes de tratamiento y por un periodo de 4 meses después de discontinuado.⁴⁴

Otros agonistas GnRH son la histrelina y el acetato de goserelina. Entre los efectos adversos se encuentran ginecomastia, osteoporosis con fracturas, diarrea, adelgazamiento del vello corporal, disminución del tamaño de los testículos y del pene, incremento de la grasa corporal y disminución de la libido. Tienen efecto contraceptivo e interfieren con el desarrollo sexual por lo que está contraindicado en hombres que deseen concebir o en niños que no han alcanzado su plena madurez.

Antiandrógenos

Actúan bloqueando la unión de dihidrotestosterona (DHT) y testosterona a los receptores androgénicos a nivel del pene. Tienen la ventaja de provocar menos disminución de la libido que la observada con los GnRH y los estrógenos. A este grupo pertenecen la flutamida, la bicalutamida y la clormadinona.

Algunos reportes han demostrado beneficios con el uso de bicalutamida 50 mg diarios o 125-250 mg de flutamida tres veces al día en casos de priapismo recurrente refractario. Entre los efectos indeseables se encuentran fogajes, ginecomastia, diarreas y osteoporosis. La función hepática deberá vigilarse periódicamente.^{45,46}

Ketoconazol

Es un agente antimicótico que inhibe la producción de testosterona a nivel de los testículos y las glándulas adrenales, mecanismo por el cual sería útil en el tratamiento de priapismo.

Un reciente estudio encontró que el 94 % de los pacientes (16/17) no tuvo episodios de priapismo mientras tomaba el medicamento y que casi el 30 % no tuvo recurrencias luego de discontinuar el tratamiento. El ketoconazol fue utilizado a una dosis de 200 mg tres veces al día y prednisona 5 mg diarios por 2 semanas y luego la dosis se redujo a 200 mg en las noches durante 6 meses. Los efectos adversos fueron mínimos y solo incluyeron náuseas y vómitos.⁴⁷

Finasteride

Su utilidad en la prevención del priapismo ha sido demostrada en niños y en adultos, aunque en pequeñas series de casos.^{48,49}

Es un inhibidor de la enzima 5 α reductasa que bloquea la conversión de testosterona en DHT a nivel del folículo piloso y la próstata.⁹ Las dosis utilizadas varían entre 1 y 5 mg diarios por cortos periodos de tiempo. Los efectos adversos (disminución de la libido y ginecomastia) se observan con las dosis más elevadas.^{48,49}

El mecanismo de acción en el paciente con AD no está bien dilucidado, aunque se plantea que reduce la salida de calcio de las células de la musculatura lisa lo que favorece el estado de contracción de los cuerpos cavernosos.⁹

Estrógenos

Este grupo incluye al dietilestilbestrol y al estradiol. Actúan fundamentalmente antagonizando los efectos de la testosterona; sin embargo, se ha demostrado que también influyen en el control del tono de la musculatura lisa al disminuir los niveles de Rho A/Rho kinasa.⁵⁰

En la literatura revisada se encontraron al menos 3 publicaciones donde se trataron pacientes con dietilestilbestrol. La serie más grande fue un estudio controlado a doble ciegas donde fueron aleatorizados 11 pacientes con AD. Un grupo recibió placebo y el otro 5 mg de dietilestilbestrol durante dos semanas. Los resultados mostraron que en el grupo del medicamento se evitó la recurrencia del priapismo en 9 pacientes, mientras que en el grupo placebo todos presentaron recurrencia.⁵¹ En los otros dos reportes de casos tres pacientes también tuvieron buenas respuestas.^{52,53}

Debido a los numerosos efectos adversos (ginecomastia, disminución de la libido, DE y tromboembolismo) solo deben administrarse por cortos periodos de tiempo.⁵²⁻⁵⁴

Otros agentes

Otros medicamentos se han usado en el tratamiento preventivo del priapismo; sin embargo, los reportes son aún más anecdóticos, por lo que su uso no es recomendado fuera de ensayos clínicos. La terbutalina,⁵⁵ la digoxina,^{22,43} la gabapentina,^{56,57} y el baclofeno⁵⁸ se encuentran entre los más frecuentemente comunicados.

FUTURAS DIANAS TERAPÉUTICAS

En la actualidad son de gran interés las vías de señales de las opiorfinas y la adenosina.

Las opiorfinas son una familia de pentapéptidos que recientemente se ha demostrado que actúan en la regulación de la musculatura lisa del pene y en el desarrollo de priapismo.⁵⁹ Una investigación reciente encontró niveles elevados de expresión en los genes que codifican para las opiorfinas en condiciones de hipoxia como las que se producen en los pacientes con AD.⁶⁰ La sobreexpresión de estos genes provocó altos niveles de descarboxilasa de ornitina, (*ODC*, siglas en inglés) enzima que participa en la síntesis de poliamina. Un estudio demostró que la inhibición de la vía de la síntesis de poliamina previno la recurrencia de priapismo, convirtiéndose en una atractiva diana terapéutica.⁶¹

La adenosina es un potente vasodilatador que incrementa los niveles de 2,3-bifosfoglicerato (2,3 BPG) mediante la activación del receptor A₂B (ADORA₂B). En el paciente con AD los niveles elevados de adenosina, inducidos por la hipoxia promueven la falciformación del eritrocito, provocando priapismo y otras complicaciones vasculares. Estudios recientes han demostrado que la inyección de adenosina en los cuerpos cavernosos produce la erección peneana.^{62,63}

La teofilina, un inhibidor de los receptores de adenosina, inhibe la erección mediada por adenosina.⁶³ Estos resultados también representan una posibilidad terapéutica futura para la prevención del priapismo.

El priapismo isquémico es una complicación del paciente con AD que debe ser diagnosticada y tratada como una urgencia médica. Un equipo multidisciplinario que incluya hematólogos, urólogos y psicólogos contribuiría a un mejor manejo de los pacientes.

Si bien existen numerosas drogas para prevenir el PRI, la evidencia que apoya su uso es muy poca. La terapia hormonal es la mejor documentada desde el punto de vista farmacológico.

El mejor conocimiento de la fisiopatología y las bases moleculares del priapismo son la fuente del desarrollo de nuevas áreas de investigación que permitirán contar en el futuro con nuevos medicamentos para el manejo de esta complicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weatherall D. The inherited disorders of haemoglobin: an increasingly neglected global health burden. *Indian J Med Res.* 2011 Oct;134:493-7.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT, Sickle cell disease. *Lancet.* 2010 Dec;376(9757):2018:31.
3. Labanaris AP, Zugor V, Wagner C, Witt JH. From Priapus to priapism. *J Urol.* 2012 Apr;187(4 Suppl):e421.
4. Burnett AL. Pathophysiology of priapism: dysregulatory erection physiology thesis. *J Urol.* 2003 Jul;170(1):26-34.
5. Tripe JW. Case of continued priapism. *Lancet* 1845;2:8.
6. Broderick GA. Priapism and sickle cell anemia: diagnosis and non-surgical therapy. *J Sex Med.* 2012 Jan;9(1):88-103.
7. Olujohungbe AB, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013 Mar;160(6):754-65.
8. Anele UA, Burnett AL. Erectile dysfunction after sickle cell disease-associated priapism: profile and risk factors. *J Sex Med.* 2015 Mar;12(3):713-9.
9. Mantadakis E, Cavender JD, Rogers ZR, Ewalt DH, Buchanan GR. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999 Nov-Dec;21(6):518-22.
10. Adeyoku AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle cell disease; incidence, risk factors, and complications-an international multicenter study. *BJU Int.* 2002 Dec;90(9):898-902.
11. Furtado PS, Costa MP, Ribeiro do Prado Valladares F, Oliveira da Silva L, Lordêlo M, Lyra I, et al. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. *Int J Hematol.* 2012 Jun;95(6):648-51.
12. Cherian J, Rao AR, Thwaini A, Kapasi F, Shergill IS, Samman R. Medical and surgical management of priapism. *Postgrad Med J.* 2006 Feb;82(964):89-94.
13. Hagebeuk EE, Bijlmer RP, Koelman JH, Poll -The BT. Respiratory disturbances in Rett syndrome: don't forgets to evaluate upper airway obstruction. *J Child Neurol* 2012. Jul;27(7):888-92.
14. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Vardi Y, et al. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol.* 2014;65:480-9.
15. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: current principles and practice. *Urol Clin North Am.* 2007;34(4):631-42.
16. Kovac JR, Mak SK, Garcia MM, Lue TF. A pathophysiology-based approach to the management of early priapism. *Asian J Androl.* 2013 Jan;15(1):20-6.
17. Halls JE, Patel DV, Walkden M, Patel U. Priapism: pathophysiology and the role of the radiologist. *Br J Radiol.* 2012 Nov;85(Spec No.1):S79-S85.

18. Pozniak MA. Doppler ultrasound of the penis. In Pozniak MA, Allan PL. Clinical Doppler Ultrasound. Toronto: Churchill Livingstone Elsevier. 2014. p. 261-72.
19. Kirkham A. MRI of the penis. Br J Radiol 2012 Nov;85(Spec No. 1):S86-93.
20. Tay YK, Spornat D, West-Rzetelski K, Appu S, Love C. Acute management of priapism in men. BJU Int. 2012 Apr;109(suppl s3):15-21.
21. Levey HR, Segal RL, Bivalacqua TJ. Management of priapism: an update for clinicians. Ther Adv Urol. 2014 Jul;230-44.
22. Burnett AL. Surgical management of ischemic priapism. J Sex Med. 2012 Jan;9(1):114-20.
23. De Holl JD, Shin PA, Angle JF, Steers WD. Alternative approaches to the management of priapism. Int J Imp Res. 1998 Mar;10(1):11-4.
24. Martínez Portillo FJ, Hoang-Böhm J, Weiss J, Alken P, Junemann KP. Methylene blue as a successful treatment alternative for pharmacologically-induced priapism. Eur Urol Jan. 2001;39(1):20-3.
25. Shigehara K, Namiki M. Clinical Management of Priapism: A Review. World J Mens Health. 2016 Apr;34(1):1-8.
26. Rutchik S, Sorbera T, Rayford RW, Sullivan J. Successful treatment of recalcitrant priapism using intercorporeal injection of tissue plasminogen activator. J Urol. 2001;166:628.
27. Broderick GA, Kadioglu A, Bivalacqua TJ, Ghanem H, Nehra A, Shamloul R. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. J Sex Med. 2010 Jan;7(1 Pt 2):476-500.
28. Burnett AL, Bivalacqua TJ. Priapism: new concepts in medical and surgical management. Urol Clin North Am. 2011;38:185-194.
29. Song PH, Moo KH. Priapism: Current Updates in Clinical Management. Korean J Urol. 2013 Dec;54(12):816-23.
30. Anele UA, Le BV, Resar LMS, Burnett AL. How I treat priapism. Blood. 2015;125(23):3551-8.
31. Faddan AA, Aksenov AV, Naumann CM, Junemann KP, Osmonov D. Semi-rigid penile prosthesis as a salvage management of idiopathic ischemic stuttering priapism. Res Rep Urol. 2015 Sept;7:137-41.
32. Sedigh O, Rolle L, Negro CLA, Ceruti C, Timpano M, Galletto E, et al. Early insertion of inflatable prosthesis for intractable ischemic priapism: our experience and review of the literature. Int J Impot Res. 2011 Jun;23:158-64.
33. Tausch TJ, Mauck R, Zhao LC, Morey AF. Penile prosthesis insertion for acute priapism. Urol Clin N Am. 2013 Aug;40(3):421-5.
34. Agrawal RK, Patel RK, Shah V, Nainiwal L, Trivedi B. Hydroxyurea in sickle cell disease: drug review. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014 Apr-Jun;30(2):91-6.
35. Vankayala SL, Hargis JC, Woodcock HL. Unlocking the binding and reaction mechanism of hydroxyurea substrates as biological nitric oxide donors. J Chem Inf Model. 2012 May;52(5):1288-97.

36. Saad ST, Lajolo C, Gilli S, Marques JF Jr, Lima CS, Costa FF, et al. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxiurea. *Am J Hematol.* 2004 Sept;77(1):45-9.
37. Anele UA, Mack AK, Resar LMS, Burnett AL. Hydroxiurea therapy for priapism prevention and erectile function recovery in sickle cell disease: a case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2014 Sept;46(9):1733-36.
38. Ghasemi A, Keikhaei B, Ghodsi R. Side effects of hydroxiurea in patients with thalassemia major and thalassemia intermedia and sickle cell anemia. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2014 Jul;4(3):114-7.
39. Kato GJ. Priapism in sickle cell disease: a hematologist's perspective. *J Sex Med.* 2012 Jan;9(1):70-8.
40. Siegel JF, Rich MA, Brock WA. Association of sickle cell disease, priapism, exchange transfusion and neurological events: ASPEN syndrome. *J Urol.* 1993 Nov;150(5):1480-2.
41. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014 Sept;312(10):1033-48.
42. Bivalacqua TJ, Musicki, Hsu LL, Berkowitz DE, Champion HC, Burnett AL. Sildenafil citrated-restored eNOS and PDE 5 regulation in sickle cell mouse penis prevents priapism via control of oxidative/nitrosative stress. *PLoS ONE* 2013 Jul;8(7):e68028. doi:10.13171/journal.pone.0068028.
43. Levey HR, Kutlu O, Bivalacqua TJ. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian J Androl* 2012 Jan;14(1):156-63.
44. Levine LA, Guss SP. Gonadotropin releasing hormone analogues in the treatment of sickle cell anemia associated priapism. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 pt 1):475-7.
45. Dahm P, Rao Ds, Donatucci CF. Antiandrogens in the treatment of priapism. *Urology.* 2002 Jan;59(1):138.
46. Costabile RA. Successful treatment of stutter priapism with an antiandrogen. *Tech Urol.* 1998 Sept;4(3):167-8.
47. Hoeh MP, Levine LA. Prevention of Recurrent Ischemic Priapism with Ketoconazole: Evolution of a Treatment Protocol and Patient Outcomes. *J Sex Med.* 2014 Jan;11(1):197-204.
48. Barroso U Jr, Marques TCS, Novaes HFF. Finasteride for recurrent priapism in children and adolescents: a report on 5 cases. *Int. Braz J Urol.* 2012 Sept./Oct;38(5):682-6.
49. Rachid-Filho D, Cavalcanti AG, Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJ. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. *Urology.* 2009 Nov;74(5):1054-7.
50. Chrissobolis S, Budzyn K, Marley PD, Sobey CG. Evidence that estrogen suppresses Rho-kinase function in the cerebral circulation *in vivo*. *Stroke.* 2004 Sept;35(9):2200-5.
51. Sergeant GR, De Ceulaer K, Maude GH. Stilboestrol and stuttering priapism in homozygous sickle-cell disease. *Lancet.* 1985 Dec;2(8467):1274-6.

52. Gbadoe AD, Assimadi JK, Segbena YA. Short period of administration of diethylstilbestrol in stuttering priapism in sickle-cell anemia. *Am J Hematol.* 2002 Apr;69(4):297-8.
53. Shamloul R, el Nashaar A. Idiopathic stuttering priapism treated successfully with low dose ethinyl estradiol: A single case report. *J Sex Med.* 2005 Sept;2(5):732-4.
54. De Sancho MT, Dorf T, Rand JH. Thrombophilia and the risk of thromboembolic events in women on oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010 Sept;21(6):534-8.
55. Martin C, Cocchio C. Effect of phenylephrine and terbutaline on ischemic priapism: a retrospective review. *Am J Emerg Med.* 2016 Feb;34(2):222-4.
56. Perimenis P, Athanasopoulos A, Papathanasopoulos P, Barbalias G. Gabapentin in the management of the recurrent, refractory, idiopathic priapism. *Int J Impot Res.* 2004;16:84-5.
57. Khot R, Aher A. Sickle cell disease with recurrent priapism. *J Assoc Physicians India.* 2012 Nov;60:62-3.
58. Vaidyanathan S, Watt JHW, Singh G, Hughes P L, Selmi F, OoT, et al. Management of recurrent priapism in a cervical spinal cord injury patient with oral baclofen therapy. *Spinal Cord* 2004;42:134-5. doi:10.1038/sj.sc.3101547.
59. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Curr Urol Rep.* 2012 Aug;13(4):268-76.
60. Fu S, Tar M, Melman T, Davies KP. Opiorphin is a master regulator of the hypoxic response in corporal smooth muscle cells. *FASEB J.* 2014 Aug;28(8):3633-44.
61. Kanika ND, Tar M, Tong Y, Kuppam DS, Melman A, Davies KP. The mechanism of opiorphin-induced experimental priapism in rats involves activation of the polyamine synthetic pathway. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009 Oct;297(4):C916-27.
62. Dai Y, Zhang Y, Phatarpekar P, Mi T, Zhang H, Blackburn MR, et al. Adenosine signaling, priapism and novel therapies. *J Sex Med.* 2009 Mar;6(Suppl 3):292:301.
63. Zhang Y, Xia Y. Adenosine signalling in normal and sickle erythrocytes and beyond. *Microbes Infect.* 2012 Aug;14(10):863-73.

Recibido: 27 de julio de 2017.

Aprobado: 12 de diciembre de 2017.

Dr. Wilfredo Roque García. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.
Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu