

ARTÍCULO ORIGINAL

Ocho años de experiencia con Sildenafil. Una revisión sobre eficacia y seguridad

Dehesa Dávila M.,¹ Gómez Guerra L.,² Medina Rodríguez J.A.,³ Mora Ibáñez J.L.⁴ Ovadía Rosenfeld L.,⁵ Quinzaños Sordo F.,⁶ Ugarte y Romano F.,⁷

RESUMEN

Desde su lanzamiento al mercado, hace poco más de ocho años, Sildenafil se ha establecido como el tratamiento farmacológico de primera línea para la disfunción eréctil (DE). Ha sido prescrito a más de 23 millones de hombres en todo el mundo y evaluado en múltiples estudios clínicos en diversas poblaciones de pacientes. La experiencia clínica ha confirmado que la respuesta exitosa en la función eréctil persiste a lo largo del tiempo sin evidencia de taquifilaxis. Los datos obtenidos en las investigaciones realizadas durante los años de 1998 a 2002, así como en la práctica clínica diaria, reflejan su eficacia en DE de diversa etiología y severidad. Una investigación exhaustiva sin precedentes se ha efectuado en el área cardiovascular, concluyendo que sildenafil no sólo es seguro, sino que puede incluso tener un efecto "cardioprotector" durante la actividad sexual. Se ha definido al sildenafil como un condicionador periférico y un medicamento de primera línea para la DE de diversa etiología cuyo tratamiento incluye agentes orales, educación sexual y orientación en la esfera psicosexual. Ningún otro tra-

SUMMARY

Sildenafil has established itself as the first line treatment for erectile dysfunction (ED). It has been prescribed to more than 23 million men worldwide, and has been tested in numerous clinical protocols featuring varied patient populations. Clinical experience has confirmed that efficacy in erectile function persists in time without evidence of tachyphylaxis. Data obtained from research years 1998 to 2002, as well as daily clinical practice, reveal its usefulness in the treatment of ED of varied etiology and severity. Unprecedented research has been conducted in cardiovascular medicine, concluding sildenafil is not only safe, but can also offer cardioprotective effects during sexual intercourse. Sildenafil has been defined as a peripheral conditioning agent and first line drug for ED of varied etiology, as part of a treatment including sexual education and psychosexual orientation as well. No other treatment for ED has been studied so extensively, showing more efficacy and security than sildenafil.

Keywords: sildenafil, erectile dysfunction, phosphodiesterase 5, sexual health.

1 Doctor en Ciencias. Adscrito a la Unidad de Urodinamia y Disfunción Sexual y Asociado del Servicio de Urología, Hospital Español de México. 2 Jefe del Servicio de Urología y Andrología. Hospital Universitario U.A.N.L. Monterrey, N.L. 3 Urólogo. Hospital Ángeles Mocel. 4 Maestro en Ciencias Mé-

dicas, adscrito al Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara, Jal. 5 Urólogo del Hospital ABC. 6 Urólogo. Profesor Postgrado Universidad La Salle. 7 Presidente del Capítulo Andrología, Sexualidad Humana y Disfunción Eréctil de la Sociedad Mexicana de Urología.

tamiento para la DE se ha estudiado de manera más extensa ni ha demostrado mayor eficacia y seguridad que sildenafil.

Palabras clave: Sildenafil, disfunción eréctil, fosfodiesterasa 5, salud sexual.

EPIDEMIOLOGÍA

Cifras de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos estiman que más de 30 millones de hombres en dicho país tienen DE parcial o completa.¹ Más aún, los datos del estudio de Massachusetts sobre Envejecimiento Masculino (MMAS) indican que hasta 52% de la población entre 40 y 70 años presenta algún grado de DE, datos que también han sido observados en población mexicana. (figura 1)^{2,3}

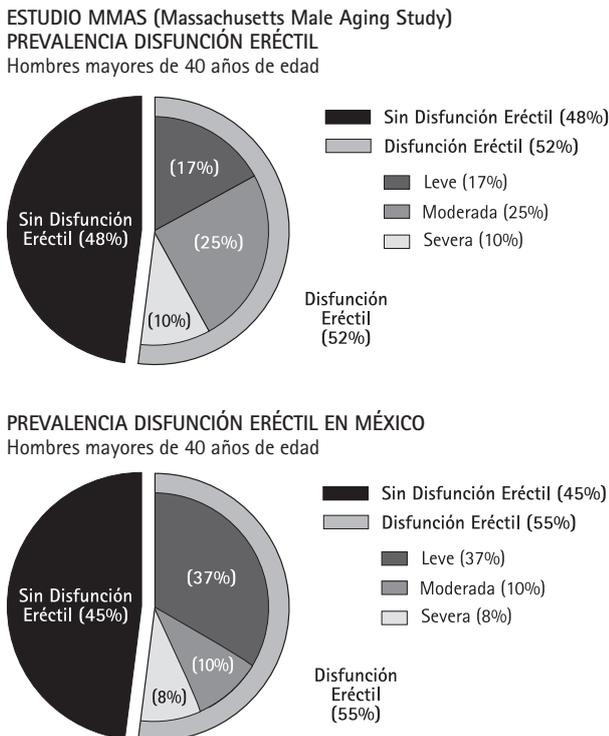


Figura 1. Prevalencia y severidad de la DE en varones de 40 a 70 años de edad en EUA y México.^{2,3}

En México se desconocía la prevalencia de DE, hasta que en fecha reciente se llevó a cabo una investigación epidemiológica, con el aval y supervisión del Capítulo de Disfunción Eréctil y Sexualidad de la Sociedad Mexicana de Urología. El protocolo y la metodología fueron similares a los del estudio MMAS. Se hicieron entrevistas cara a cara, con la inclusión de 1,200 casos, cuyas edades oscilaron entre 40 y 70 años. Los resultados permitieron conocer la incidencia de DE y los factores de riesgo asociados a la misma en población urbana de las tres principales ciudades de la República Mexicana.³ La población de dichas ciudades representa a la tercera parte del país y, aun cuando son población eminentemente considerada como urbana, podrían ser aplicables para el resto de la República. Hasta 55% de los pacientes de la muestra mostraron algún grado de DE, con calificación de 37% como leve, 10% moderada y 8% severa.

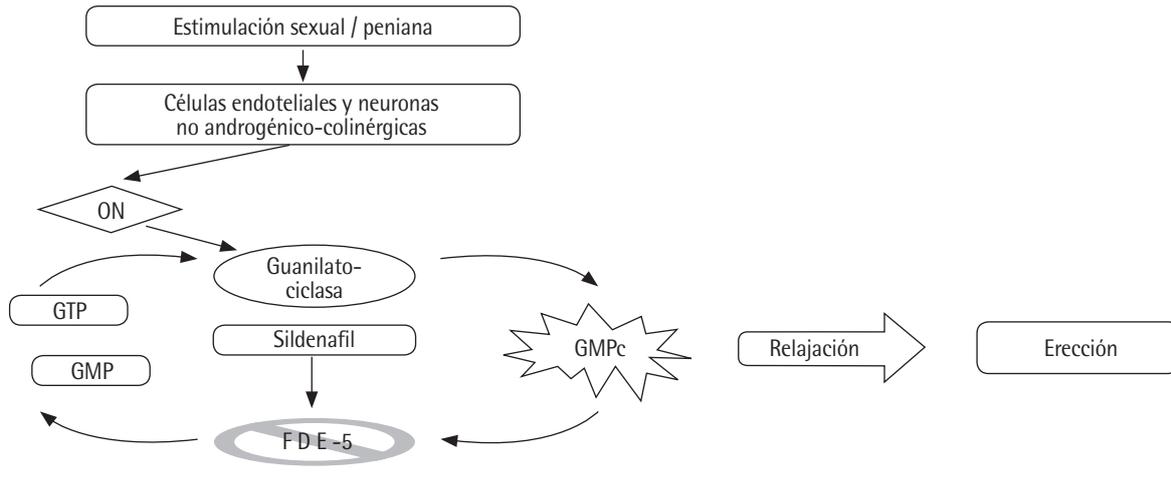
FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El citrato de sildenafil es un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5), el cual fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en marzo de 1998 y por la Secretaría de Salud de México en mayo de ese mismo año, para el tratamiento de la DE.

La erección es un fenómeno muy complejo, intervienen factores neurogénicos que desencadenan una cascada de elementos bioquímicos, destacando el efecto sobre el óxido nítrico (ON), molécula que por mediación de la enzima guanilato-ciclasa, estimula la formación del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), llamado segundo mensajero. El ON es responsable de producir la relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos del pene, ocasionando un mayor aporte sanguíneo hacia el área genital con la consecuente erección. La FDE-5 es la enzima que metaboliza al GMPc, lo que produce flacidez o detumescencia del pene. (ver figura 2)⁴ Al bloquear la enzima FDE-5, sildenafil ejerce una acción natural y fisiológica en el proceso de la erección.

Tiene una vida media de 3 a 5 horas y una biodisponibilidad de 41%, parámetro superior a todos los análogos de su clase. Aun cuando existen posibilidades de interacción farmacológica del citrato

Figura 2. Mecanismo de acción de sildenafil.



de sildenafil, es importante conocer que sí puede administrarse con otros medicamentos que son utilizados para tratar padecimientos relacionados con la DE como son los hormonales o que incluso pueden provocar directamente DE como son algunos agentes antihipertensivos.⁵

El tiempo de inicio de acción del fármaco ha sido un tópico de extrema importancia. En dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de dos vías, se fijó el tiempo de inicio de acción del citrato de sildenafil con 50 mg utilizando un estímulo sexual audiovisual. El sildenafil provocó una erección para penetración en un rango que va desde los 12 a los 70 minutos, con una media de 27 minutos.⁶

Sildenafil actúa únicamente ante estímulo sexual, ya que no es una hormona o un afrodisíaco, ha sido considerado el tratamiento de elección por vía oral para la DE de cualquier grado de severidad y etiología.⁸ En los ocho años transcurridos desde su lanzamiento, sildenafil se ha convertido en el fármaco más empleado en la terapéutica de la DE, siendo aprobado para dicha indicación en más de 120 países del mundo y más de 23 millones de pacientes han sido tratados con sildenafil.⁸

Se sugiere que el paciente debe tomar la dosis inicial recomendada (50 mg) para poder evaluar la efectividad y tolerabilidad del medicamento. Si la dosis inicial se considera insuficiente para tener un desempeño sexual satisfactorio, se puede escalar a la dosis de 100 mg. En estudios clínicos sobre

la dosis, se ha demostrado en forma muy clara que el citrato de sildenafil tiene una curva de dosis/respuesta, sobre todo ajustando la misma a la severidad de la DE (leve, moderada y severa). En casos de DE severa los mejores resultados se han obtenido con 100 mg.⁹

EFICACIA Y SEGURIDAD GLOBALES

Al momento de su aprobación, el medicamento se había valorado en más de 5,000 sujetos, incluyendo más de 3,000 en estudios de tipo doble ciego controlados con placebo. La eficacia fue demostrada independientemente de la etiología, con respuesta similar en hombres con DE orgánica, psicógena o mixta.¹⁰

Es indudable la relación de la DE con depresión, pérdida de la autoestima, problemas con la pareja y alteraciones en la interrelación familiar y social. En la actualidad se le considera un importante problema de salud pública, considerándola incluso como un marcador temprano de patología cardiovascular.¹¹⁻¹³

Otro hecho fundamental en el enfoque de esta enfermedad, es que un porcentaje muy bajo de los varones con DE solicitan ayuda profesional; Laumann,¹⁴ al analizar la información de la Encuesta Nacional de Salud y Vida Social, observó que sólo uno de cada 10 hombres entre 18 y 69 años con DE acuden a consulta médica.

La relación sexual garantiza la perpetuación de la especie, y de acuerdo con los resultados de la más reciente Encuesta Global de Sexualidad (GBSS) presentados en el marco del congreso de EUA-2006,¹⁵ para el hombre el fundamento de la satisfacción sexual se basa en la firmeza de la erección y el mantenimiento de ésta durante la penetración. La rigidez de la erección mejora la autoestima, fortaleza, virilidad y seguridad en el mundo masculino. Cuando un hombre sufre la incapacidad de alcanzar o mantener la erección o no logra darle a ésta la firmeza deseada, su calidad de vida se ve afectada importantemente pero también la de su pareja, uno lo padece y la otra lo sufre.

El efecto terapéutico de sildenafil fue significativo en hombres con DE e historia clínica de diabetes,¹⁰ hipertensión arterial¹⁰ y enfermedad isquémica cardíaca,¹⁶ así como en pacientes con DE subsecuente a prostatectomía radical o lesión de la médula espinal.¹⁰ Los porcentajes de respuesta se basaron en varios parámetros: la Pregunta de Eficacia Global (GEQ), el Índice Internacional de la Función Eréctil (IIFE),¹⁷ el diario del paciente, cuestionario para la pareja, cuestionarios específicos para calidad de vida y determinaciones por medio de RigiScan® en estudios seleccionados.

Los estudios previos al registro habían reportado un elevado índice de eficacia en un grupo de pacientes a los cuales se les había administrado el medicamento a diferentes dosis, alcanzando una mejoría del proceso eréctil en el paciente depresivo y no orgánico desde 76 y 86% de todos los casos.^{7,18} hasta 83% en los casos de lesión de médula espinal,⁷ 71% en hombres con enfermedad cardiovascular;¹⁹ 51 a 59% en pacientes con diabetes,⁷ y 43% en aquellos con historia de prostatectomía radical,⁵ (sugiriendo una relación inversa de eficacia con la severidad del daño vascular. (figura 3)

En México, los estudios clínicos realizados indicaron un índice de eficacia de 84%, con respuesta exitosa a la terapéutica con el medicamento.²⁰ Cuatro años después de los primeros resultados, los mismos han sido ampliamente confirmados por múltiples estudios independientes, los cuales reflejan la experiencia en un mundo real, con un elevado índice de éxito para el coito con sildenafil. Incluyen más de 11,000 pacientes/año, en estudios clínicos alrededor del mundo y más de 2,300 estudios publicados sobre el tema.²¹

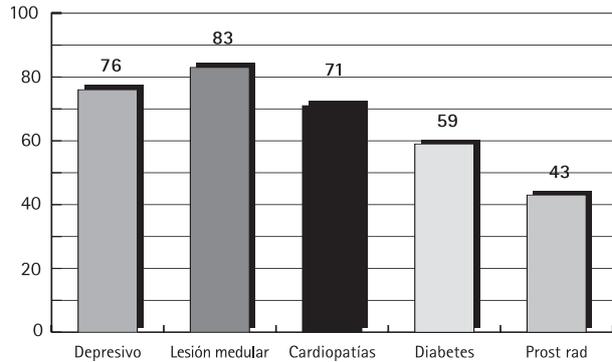


Figura 3. Porcentajes de efectividad de sildenafil en diferentes patologías

Estudios de extensión a largo plazo (3 a 4 años), han mostrado que la eficacia no disminuye con el tiempo, manteniendo elevados índices de satisfacción en la respuesta eréctil (95.8%), así como en mejoría del orgasmo, las relaciones sexuales y el placer en general (98%).²² No existe evidencia de taquifilaxis con el uso crónico.^{23,24}

Los estudios iniciales de tipo doble ciego controlados con placebo que establecieron la eficacia y seguridad del sildenafil, fueron realizados en Estados Unidos, Reino Unido y Europa. El medicamento ha sido evaluado posteriormente en México, Brasil, Egipto, Sudáfrica, Malasia, Filipinas, Singapur, Hong Kong, Indonesia, Tailandia, Taiwán y China.²⁵⁻³⁰ Todas estas investigaciones se realizaron en estudios doble ciego controlados con placebo, con diferentes periodos de valoración, dosis flexibles y en DE de múltiples causas. Los resultados indican un efecto benéfico significativo para sildenafil comparado con placebo.

Aunque todas las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad pueden ser efectivas, existe una marcada preferencia por las no invasivas, en especial por las de administración oral.³¹ Con base en lo anterior, surge la pregunta sobre la factibilidad de cambiar a sildenafil a aquellos pacientes con DE tratados previamente con otras terapias invasivas. Dos estudios recientes, realizados en pacientes que eran tratados con aplicaciones farmacológicas intracavernosas y que fueron transferidos al régimen de tratamiento oral con sildenafil, refirieron estar satisfechos con el cambio en 66 y 75%, respectivamente, y se mantuvieron con el tratamiento oral en forma permanente.^{32,33}

La valoración de la eficacia de este fármaco después de ocho años de su introducción al mercado, también establece que pueden lograrse índices de éxito más elevados (85%) cuando se controlan los factores de riesgo concomitantes, como tabaquismo, abuso de alcohol, control de la patología crónica, etcétera.⁷

Una de las mayores revisiones realizadas a la fecha, sobre el citrato de sildenafil, es la de Fink, *et al*, quienes efectuaron una revisión sistemática y metaanálisis de 27 estudios que incluyeron a 6,659 varones con DE. En esta serie, la edad promedio era de 55 años, 47% tenían DE severa y 45% de leve a moderada. El tiempo de evolución de la DE era de 4.8 años. Hasta 83% de los pacientes reportaron una relación sexual exitosa, comparado contra 45% del grupo placebo. El 78% de ellos mejoró sus erecciones contra 25% del grupo placebo.³⁴

El estudio de Hatzichristou,³³ demostró que la mayoría de los fracasos a sildenafil son el resultado de un deficiente diálogo médico-paciente, donde las indicaciones no son bien establecidas. Destacan la falta de seguimiento del paciente y el no incrementar la dosis a 100 mg cuando se requiere. Más de 50% de los casos responden a una adecuada instrucción, titulación de dosis y control periódico del paciente.

En estudios recientes, se han encontrado factores de riesgo que pueden influir en reconocer a los pacientes que pueden presentar fracasos con el uso de sildenafil, de esta manera se ha observado que un resultado menor a 17 en el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), la presencia de hipogonadismo y tabaquismo se asociaron significativamente a un fracaso al usar sildenafil, con lo que al modificar los factores de riesgo reversibles se puede obtener un mejor resultado en estos pacientes.³⁵

También se ha establecido que sildenafil puede actuar más rápidamente cuando se toma alejado de las comidas en por lo menos una hora. En muchos casos, el tiempo requerido para alcanzar una erección posdosis es de 14 minutos.³⁶ Otro estudio, establece que el medicamento es aún efectivo 12 horas después de su ingesta, en un porcentaje importante de pacientes.³⁷

Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea (10%), rubefacción (10%), congestión nasal (2%), dispepsia (3%) y mareo (2.9%), todos ellos de

intensidad leve a moderada y de naturaleza transitoria. Un estudio reciente confirmó que con el uso de sildenafil a largo plazo, el perfil de efectos secundarios disminuye con el tiempo y su incidencia llega a ser similar a la observada en el grupo control con placebo.^{38,39} Los efectos visuales relacionados con la neuropatía óptica isquémica no arterítica (NOINA), una causa de visión disminuida o pérdida de la visión, preocupación latente durante algunos años de uso del fármaco, ha dejado de serlo, ya que éstos ocurren en la misma proporción en personas que no han usado sildenafil. De igual manera, concluyen los expertos, no hay un patrón consistente que permita afirmar que el uso prolongado de sildenafil tenga alguna influencia en la circulación retiniana.⁴⁰ Se ha establecido que la incidencia de deterioro en la visión es la misma que en la población en general.⁴¹

Sildenafil y función espermática

Se han examinado los efectos del fármaco sobre la función espermática, ya que se ha utilizado como coadyuvante en la procreación. Los resultados avalan que dosis de 100 mg de sildenafil no tienen efecto alguno sobre la morfología o motilidad espermáticas.⁴²

Acción de sildenafil sobre el la eyaculación prematura y el periodo refractario poseyaculatorio

La eyaculación prematura es el trastorno sexual masculino más común y aqueja a una quinta parte de la población masculina entre 18 y 59 años en los Estados Unidos. Está definida como la eyaculación persistente o recurrente con mínima estimulación sexual, antes o casi inmediatamente después de la penetración y sin que la persona afectada lo desee, asociándose con una marcada aflicción o dificultad interpersonal.

El sildenafil se ha empleado en diferentes estudios, para evaluar su uso en este padecimiento. A pesar de que se observó que sildenafil no incrementa la latencia del periodo de eyaculación intravaginal, se ha demostrado que mejora la percepción del paciente del control eyaculatorio, la confianza y la satisfacción sexual.⁴³ Aversa y col., confirmaron lo anterior y abren otra importante posibilidad para el uso del sildenafil por su efecto en el periodo refractario poseyaculatorio.⁴⁴

La eyaculación prematura es la disfunción sexual más frecuente en el hombre, constituyendo una carga física y emocional de grandes proporciones. El medicamento ha mostrado acciones positivas cuando se empleó en esta patología, incluso superando a la técnica de pausa-presión y al uso de antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina. Los resultados indican un aumento del periodo coital de hasta 15 minutos en 93% de los pacientes que recibieron sildenafil.⁴⁵ Tiene además un efecto benéfico en el varón que experimenta una alteración psicógena pura como es la llamada "impotencia de la luna de miel". Los resultados en estos casos son excelentes.⁴⁶

Se ha estudiado el papel que desempeña el óxido nítrico como neurotransmisor involucrado en el control central y periférico de la eyaculación, pero no se ha encontrado evidencia directa de la influencia de los inhibidores de FDE-5 en este rubro. Las limitaciones que se han encontrado en dichos estudios son la falta de una población totalmente definida, la carencia de un diseño de estudio doble ciego, placebo controlado, y la ausencia de un parámetro de medición psicológicamente objetivo. Pocos estudios han demostrado que los pacientes presenten un buen resultado cuando usan inhibidores FDE-5, en conjunto con inhibidores de la recaptura de serotonina, ya que no existe una evidencia convincente que apoye que el sildenafil, solo o combinado, tenga mejores resultados en pacientes con eyaculación precoz.⁴⁷

USO DE SILDENAFIL EN PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS

Sildenafil y diabetes

La etiopatogenia de la DE en la diabetes es multifactorial e implica tanto factores vasculares como neurogénicos. La hiperglucemia incrementa estas alteraciones bioquímicas, provocando microangiopatía. La DE se correlaciona en forma positiva con el mal control de la glucemia, duración de la enfermedad y sus complicaciones.⁴⁸ La DE ocurre en 9% de los diabéticos entre los 20 y 29 años de edad y se incrementa hasta 95% a los 70 años. Más de 50% de los hombres con diabetes notaron cambios en la erección dentro de los 10 años previos a su diagnóstico.⁴⁹ La DE se presenta más tempranamente en

pacientes diabéticos en comparación con la población en general.

Los primeros estudios clínicos que evaluaron el citrato de sildenafil en varones con DE y con diabetes mellitus tipos 1 y 2, mostraron una mejoría en la erección en 51 y 56% respectivamente, comparado contra sólo 10 y 12% del grupo placebo.⁵⁰ La relación entre eficacia y tipo de diabetes fue examinada en un análisis retrospectivo de 11 ensayos clínicos que incluyeron 2,667 pacientes.⁵¹ La respuesta fue superior, en más de tres veces para los casos con diabetes tratados con sildenafil, comparado con aquellos que recibieron placebo, lo que se ha confirmado en varios estudios con diabéticos tipos 1 (20%) y 2 (80%).^{52,53} Estudios recientes efectuados en el Reino Unido y Europa con diabéticos tipo 2 complicados,^{54,55} revelaron que después de 12 semanas de tratamiento, existía un incremento importante en el porcentaje de intentos satisfactorios para la actividad sexual y en la capacidad para lograr y mantener una erección efectiva. Un hecho significativo e interesante lo constituye la eficacia lograda, aún en casos de pobre control de la glucemia o con múltiples complicaciones crónicas.⁵⁶

En algunos estudios se evidencia que los pacientes que tienen más tiempo con el diagnóstico de DE son más propensos a fallar al tratamiento con sildenafil e inclusive algunos de estos pacientes presentan cierto grado de hipogonadismo, por lo que en ocasiones el tratamiento con reemplazo hormonal mejora la respuesta a sildenafil.⁵⁷

El deseo sexual está mediado entre otras hormonas por la testosterona. Una causa frecuente de falla con el sildenafil es la baja de esta hormona. Kalinchenko investigó la falla del citrato de sildenafil en 120 pacientes con diabetes tipo 2.⁵⁸ Entre los criterios de inclusión se tuvo en cuenta que el paciente no respondiera en tres ocasiones a 100 mg de sildenafil. En la evaluación basal se les cuantificó testosterona, encontrándola en 6.9+1.3 (4.5 a 9.6) normal: 13 a 33 nmol/l. Se les administró undecanoato de testosterona durante 2 a 3 semanas y sus niveles subieron a 18.6+1.2 (14.3 a 29.1) nmol/l. Volvieron a tomar sildenafil y 70% de los pacientes respondieron, pudiendo tener relaciones sexuales completas con una penetración adecuada e incrementaron sus contactos sexuales de 0.5 a 3 o 4 por mes. Una disminución en los niveles de testosterona en pacientes con DE puede ser la responsable de la falla del fármaco.

En las mujeres diabéticas con disfunción sexual femenina (DSF) también se han llevado a cabo investigaciones, tratando de identificar su beneficio. Caruso realizó un estudio doble ciego, cruzado, controlado con placebo, en diabéticas tipo 1 y DSF que tomaron citrato de sildenafil. Treinta y seis mujeres ingresaron al estudio y lo terminaron 32. Los resultados fueron evaluados a través de cuestionarios y con ultrasonido doppler del clítoris. El resultado fue que el citrato de sildenafil mejoró el índice de pulsación en el clítoris junto con una menor resistencia y una mejoría en el pico de velocidad sistólica en la arteria clitorídea, incrementando la excitación, el orgasmo y la satisfacción sexual.⁵⁹

Sildenafil en pacientes con padecimientos neurológicos

Solamente en Estados Unidos, se estima que ocurren anualmente 10,000 lesiones medulares, con predominio en individuos jóvenes entre 16 y 30 años de edad (60%), de las cuales 80% ocurrieron en el género masculino.⁶⁰

La respuesta satisfactoria alcanzada con sildenafil fue de 75 a 83%. Comparado con placebo, sildenafil mostró un importante incremento tanto en la calidad de vida, como en los parámetros de salud mental, bienestar general, depresión y ansiedad, aun cuando el grado de eficacia puede variar con relación al nivel medular dañado.^{61,62} Recientemente, se ha extendido la gama de patologías neurológicas en donde se ha observado éxito con el uso de sildenafil, como pacientes con enfermedad de Parkinson,⁶³ esclerosis múltiple (mejoría en función eréctil de 89%) y espina bífida (80%).⁶⁴

Uso de sildenafil en pacientes con cáncer prostático

El cáncer de próstata es la enfermedad maligna más común en la cultura occidental; de los más de 200,000 casos de cáncer prostático que se diagnostican anualmente en Estados Unidos, aproximadamente 50,000 se someten a prostatectomía radical. En nuestro país, de acuerdo a las cifras del INEGI en el año 2000, el número de fallecimientos por este padecimiento rebasó los 5,384 casos. En hombres entre 45 y mayores 65 años,⁶⁵ el cáncer confinado al órgano es sólo de 0.2%. Desafortunadamente, la DE se presenta en el total de pacientes en los que la

cirugía afecta a ambos paquetes neurovasculares, descendiendo esta hasta 40 a 70% cuando se realiza técnica quirúrgica de preservación de los paquetes.⁶⁶ La incidencia de impotencia iatrogénica es de 43 a 100% para la prostatectomía radical (PR),⁶⁷ en la prostatectomía perineal por enfermedad benigna de 29%, en la resección abdomino-perineal de 15 a 100% y en casos de esfinterotomía externa de 2 a 49%. En la prostatectomía radical, con las nuevas técnicas de preservación del paquete neurovascular con una técnica immaculada, la incidencia ha disminuido de 30 a 50%.⁶⁸

La cifra global de respuesta satisfactoria en pacientes con DE oscila de 43% inicialmente,¹⁰ hasta 75% en los que se utiliza el procedimiento bilateral de preservación de los paquetes neurovasculares.^{67,68}

Existe controversia sobre el mejor momento para iniciar la terapia con sildenafil. Algunos autores refieren que no hay diferencia si se inicia el tratamiento en los primeros 6 meses, entre 6 y 12 meses o más de 12 meses postcirugía.⁶⁸ Sin embargo, otros investigadores mencionan que debe administrarse tan pronto sea posible, con un régimen posológico de 50 a 100 mg diarios por la noche.⁶⁹ En pacientes que han recibido radioterapia o braquiterapia, la respuesta en mejoría de la función eréctil es de 71 a 75% de los casos.⁷⁰ La misma buena respuesta en la función eréctil se puede observar en los casos que reciben terapia de privación hormonal para control del cáncer prostático.⁷¹

La recuperación de la función eréctil posterior a la prostatectomía radical con preservación bilateral del paquete neurovascular puede ser entre 6 y 24 meses.^{68,69} En un grupo de 174 pacientes, con un promedio de edad de 60.1 +/- 6.25 años, quienes habían sido sometidos a prostatectomía suprapúbica y en quienes se inició tratamiento con citrato de sildenafil a los tres meses con un periodo de tratamiento de un año, con dosis inicial de 50 mg e incremento a 100 mg en quienes no habían respondido después del tratamiento, 57% respondieron al medicamento; 79/104 con preservación bilateral del paquete neurovascular, 15 (53.5%) de 28 con preservación unilateral y únicamente 6 de 42 (14.2%) en el grupo donde no se hizo preservación del paquete.⁶⁸ En estos mismos pacientes, seguidos a tres años, no se observaron mayores cambios en el cuestionario de IIEF.⁶⁹ Estos datos han sido con-

firmados por Montorsi y McCullough,⁷⁰ en un artículo de revisión de metaanálisis, donde se propone el uso temprano del citrato de sildenafil y además en otro estudio de Montorsi, donde se señala la rehabilitación peniana posterior a la PR.⁷¹

Masson y col., enfatizan la combinación de medicamentos en pacientes que han tenido una respuesta subóptima a la monoterapia, con el uso combinado de sildenafil con inyección intracavernosa de PGE1, logrando un rescate de 68%.⁷²

El uso de medicamentos orales como monoterapia y primer nivel de tratamiento, facilita la recuperación de los pacientes, reduciendo el uso de medicamentos intracavernosos o intrauretrales, así como el uso de dispositivos de vacío, que conllevan un abandono de tratamiento por efectos secundarios de 60 a 80%.^{73,74}

Uso de sildenafil en pacientes receptores de trasplante de órganos

Varios factores predisponentes como la aterosclerosis, diabetes e hipertensión, uso de fármacos, así como estrés psicológico y fisiológico, contribuyen a una alta incidencia de DE en pacientes receptores de trasplantes renal, cardíaco y multiorgánico. Por lo que se refiere a trasplante de corazón, los receptores tuvieron hasta 63% de respuesta exitosa con sildenafil.⁷⁵

La inquietud de que el medicamento pudiera alterar las concentraciones plasmáticas de ciclosporina o disminuir la perfusión del riñón trasplantado no tiene fundamento. Aunque tanto ciclosporina como sildenafil son metabolizados por vía enzimática del citocromo P450 (isoenzima 3A4[CYP3A4]), no se detectaron alteraciones en los niveles de ciclosporina ni se requirió cambio en la dosis, cuando se administraron dichos fármacos de manera concomitante. En pacientes con trasplante renal, sildenafil produce vasodilatación de las arteriolas aferentes, causando un incremento transitorio en el proceso de filtración glomerular.⁷⁶

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL SILDENAFIL

A lo largo del tiempo transcurrido, se han efectuado múltiples estudios enfocados a establecer y confirmar el perfil de seguridad de sildenafil. El

área cardiovascular en particular, ha recibido un extremado y cuidadoso escrutinio, a diferencia de otros medicamentos análogos de su clase.

Sildenafil es 4,000 veces más activo sobre la FDE-5 que sobre la FDE-3. El bloqueo potente y selectivo de la FDE-5 por sildenafil no tiene una acción directa sobre el músculo cardíaco, ya que esta isoenzima no se expresa en el miocito y el segundo mensajero en el tejido cardíaco es el AMPc y no el GMPc. Actúa sobre la función cardíaca en forma indirecta, ya que produce reducción del trabajo cardíaco debido a una disminución tanto en la precarga como en la poscarga; produce un efecto fugaz sobre la presión arterial, con reducción promedio de 10/7 mmHg. No ocasiona hipotensión ortostática ni taquicardia refleja, no modifica el gasto cardíaco, no actúa sobre el diámetro de las coronarias, sobre la resistencia periférica, ni en la velocidad de flujo. El medicamento es bien tolerado y resulta eficaz en pacientes con angina y DE.^{77,78}

En años recientes se ha ampliado la investigación con relación al efecto de sildenafil sobre la electrofisiología cardíaca en estudios de laboratorio y en animales. De acuerdo con estos estudios, se ha demostrado que el uso del citrato de sildenafil presenta un mínimo riesgo cardiovascular en personas sanas y el único cuidado que se debe tener es evitar su uso en pacientes que estén bajo tratamiento de nitratos.^{79,80}

En pacientes con cardiopatía isquémica, aumenta la reserva de flujo coronario y no provoca efecto de "robo" sobre el mismo, como lo hace el dipiridamol.⁸¹ Se ha observado que estabiliza el endotelio al aumentar los niveles de GMPc. En un estudio efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca, sildenafil aumentó el flujo braquial, lo cual es un signo de mejoría de la función endotelial en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁸²

Durante este tiempo, se ha confirmado el consistente perfil de seguridad de sildenafil (especialmente la ausencia de una asociación con infarto del miocardio y mortalidad).^{83,84} Estudios epidemiológicos y de investigación clínica que han incluido procedimientos hemodinámicos en pacientes con enfermedades cardíacas y vasculares severas, han proporcionado evidencia clara de la seguridad del fármaco en cardiopatas que no estén bajo tratamiento con nitratos o donadores de óxido nítrico,

su contraindicación absoluta, ya que puede provocar una caída súbita de la presión arterial con el consiguiente síncope.^{77,85}

Es importante mencionar que si el paciente ha tomado inhibidores de FDE-5 de corta duración (sildenafil o vardenafil, con vida media de aproximadamente cuatro horas), se puede reanudar el tratamiento con nitratos 24 horas después de la última dosis de FDE-5.⁸⁶

Puede administrarse en pacientes hipertensos, aún en los que reciben medicamentos hipotensores (diuréticos, beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio).⁸¹

Otro enfoque novedoso del tratamiento con sildenafil ha sido su uso en enfermos con hipertensión pulmonar primaria, tanto en los pacientes con insuficiencia cardiaca como en pacientes pediátricos con problemas congénitos. No existe medicamento que modifique esta condición; el óxido nítrico (ON) se ha usado para reducir la presión pulmonar, pero su efecto es fugaz. Se ha utilizado con éxito el sildenafil en esta entidad nosológica aumentando el efecto del ON inhalado, prolongando su acción hasta cinco veces más.⁵¹ Los estudios han incluido pacientes adultos y población pediátrica.⁸⁷

Por su acción benéfica sobre el aparato cardiovascular, se puede decir que el fármaco tiene un efecto cardioprotector que influye positivamente en la tolerancia al esfuerzo físico que conlleva la actividad sexual.⁸⁸

Uso concomitante de sildenafil y alcohol

En estudios realizados *in vivo* (voluntarios sanos), se demostró que sildenafil no potenció el efecto hipotensor del alcohol, es decir, no abatió los niveles normales de tensión arterial. Por lo tanto, no existe evidencia de interacción negativa entre este fármaco y el uso concomitante de alcohol.⁸⁹

Debe recordarse que el alcohol por sí mismo y en cantidades importantes, es un inhibidor del sistema nervioso central y por lo tanto de la función eréctil y el deseo sexual, sin embargo, no se ha observado interacción con sildenafil, el cual a dosis de 50 mg no incrementó el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos con concentraciones sanguíneas máximas de alcohol de 0.08% (80 mg/dl).⁹⁰

Otras aplicaciones clínicas de sildenafil

Además de las mencionadas acciones en receptores de trasplantes, periodo refractario poseyacuclatorio e hipertensión pulmonar en niños y adultos, sildenafil se ha utilizado en otros campos terapéuticos con resultados favorables.

En cuanto a los efectos gastrointestinales del sildenafil, se realizó un estudio en 16 pacientes sanos en los cuales se administró a la mitad de ellos una dosis de 50 mg vía oral, observándose una disminución de la presión del esfínter esofágico inferior así como en la amplitud de onda y la velocidad de su propagación.⁹¹ En cuanto a su aplicación en pacientes con gastropatía diabética en la cual están involucradas alteraciones del tono gástrico, contractilidad, actividad mioeléctrica y pílorespasmos, todos ellos debidos a una disminución de la concentración de óxido nítrico en el plexo mientérico y la consecuente disminución del GMPC, ha sido utilizado con éxito para revertir la neurotransmisión nitrogenada aminorando así los efectos de la gastropatía diabética.⁹²

Otro potencial terreno de aplicación son los trastornos de la motilidad gastrointestinal, en particular en acalasia, donde hay una disminución de la producción de óxido nítrico esofágico.²¹ Debido al efecto a nivel de esfínter esofágico inferior, se ha utilizado con éxito en pacientes que tienen esfínter esofágico inferior hipertenso y también en pacientes con esófago en "cascanueces", por su efecto sobre el óxido nítrico.⁹³

En el caso de pacientes con fenómeno de Raynaud, en quienes se presenta vasoespasmo, principalmente digital con disminución en la temperatura, el sildenafil ha demostrado dilatación micro y macrovasculares dependientes de GMPC, lo que fue observado en un estudio doble ciego realizado en 16 pacientes, administrándose a una dosis de 50 mg.⁹⁴

En el trastorno de excitación sexual femenina en mujeres posmenopáusicas (espontánea o quirúrgica), el uso de sildenafil a dosis de 50 mg mejoró la sensación genital durante el coito y la satisfacción sexual global, según las respuestas obtenidas mediante el cuestionario FIEL.⁹⁵

En los pacientes con prótesis peniana se presenta con frecuencia el síndrome de "pene frío", debido a la pérdida de tejido cavernoso útil. La administración de sildenafil causa vasodilatación

tisular cavernosa que puede contribuir a una actividad sexual más satisfactoria para ambos miembros de la pareja.⁹⁶

La infertilidad femenina es y será un motivo de investigación constante, a pesar de los resultados en ocasiones tan frustrantes para médico y pacientes. Sildenafil ha sido empleado (por vía oral o vaginal) como coadyuvante en mujeres bajo estimulación ovárica, fertilización in vitro y transferencia de embrión. El mecanismo por el cual actúa el fármaco es su capacidad para aumentar el flujo arterial uterino y lograr un mejor desarrollo y grosor del endometrio receptor. De ocho mujeres en quienes habían fracasado varios intentos previos de reproducción asistida, tres lograron el embarazo.⁹⁷

CONCLUSIONES

Con ocho años de experiencia, sildenafil ha pasado la prueba del tiempo, confirmando su alta eficacia y seguridad en el tratamiento de la DE, problema de gran importancia en la salud pública.

Esta experiencia está avalada por más de 23 millones de pacientes tratados y una cifra superior a 2,300 estudios publicados. Sildenafil es efectivo y bien tolerado en pacientes con DE de cualquier etiología, incluyendo pacientes con patologías concomitantes.

Ha mantenido su efectividad a largo plazo, con elevados índices de satisfacción y permanencia terapéutica por parte de pacientes en cuatro continentes. Además, casos tratados previamente con otras alternativas y que habían fallado, respondieron exitosamente al medicamento.

Se ha utilizado con éxito y seguridad en pacientes con DE y patologías crónicas como diabetes, hipertensión arterial, depresión, enfermedades neurológicas, insuficiencia renal, postratamiento de cáncer prostático y otros factores de riesgo como tabaquismo y abuso del alcohol.

Mención especial debe hacerse con relación a la exhaustiva investigación en padecimientos cardiovasculares, donde los hallazgos científicos recientes indican que no hay evidencia de efectos graves con su empleo, siendo las tasas de infarto del miocardio, evento vascular cerebral y muerte súbita, similares a las que se observan con placebo. Por otro lado, posee un potencial efecto cardioprotector durante la actividad sexual.

Su seguridad está confirmada ante el hecho de que se ha administrado a pacientes en condiciones muy especiales, como son los trasplantados cardíacos y renales; además de la experiencia en niños con hipertensión pulmonar primaria.

Se abren nuevas posibilidades de aplicación terapéutica en eyaculación prematura, infertilidad femenina, prótesis penianas y alteraciones de la motilidad gastrointestinal.

Los beneficios abarcan un espacio aún más amplio que la DE. Diferentes estudios enfatizan los datos significativos en el terreno psicológico, resultado tanto de la mejoría en el estado depresivo, como en el incremento de la autoestima, salud mental global, bienestar emocional y calidad de vida. Finalmente, aunque la única indicación del sildenafil es para el tratamiento de la DE y en EUA para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar clase I (OMS), es claro que cada día se abren más líneas de investigación en diferentes áreas de la ciencia, encontrando más beneficios terapéuticos de este medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993;Vol 270:83-90.
2. Feldman HA, *et al.* Impotence and its medical and psychological correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994;151:54-61.
3. Ugarte F, Barroso J. Prevalencia de disfunción eréctil en México y factores de riesgo asociados. *Rev Mex Urol*. 2001;61:2:63-76.
4. Goldstein I, Lue T, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1998;338:1397-1404.
5. Pickering T, *et al.* Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents. *Am J Hypertens*. 2004;17:1135-1142.
6. Eardley, *et al.* Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*. 2003;3:400-3.
7. Sadovsky, *et al.* Three-year Update of Sildenafil Citrate (Viagra). Efficacy and Safety. *Int J Clin Pract*. March 2001;Vol 55.No 2:115-128.
8. Jackson G, Gillies H, Osterloh I. Past, present and future: a 7 years update of Viagra® (sildenafil citrate). *Int J Clin Pract*. 2005;59(6):680-91.
9. Steers W., D. Viagra after one year. *Urology*. 1999;54:12-17.

10. Carson CC, Burnett AL, *et al.* The efficacy of sildenafil citrate (Viagra®) in clinical populations: an update. *Urology*. 2002; 60 (Suppl 2B): 12-27
11. Zwifler J, Padilla A, and Schafer S. Barriers to recognition of erectile dysfunction among diabetic Mexican-American men. *J Am Board Fam Pract*. 1998;11:259-63.
12. Greenstein A, Chen J, *et al.* Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? *Int J Impot Res*. 1997;9:123-6.
13. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA*. 2005;294:2996-3002.
14. Laumann, *et al.* Sexual Dysfunction in the United States: Prevalence and Predictors. *JAMA*. 1999;281: 537- 544.
15. Global Better Sex Survey-Pfizer-Presentada en Congreso de EUA. París, abril 2006.
16. Conti CR, Pepine CR, Sweeney M. Efficacy and Safety of sildenafil citrate in the treatment of ED in patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 1999;83 Suppl 5A:29C-34C.
17. Rosen RC, Riley A, Wagner G, *et al.* The International Index of Erectile Dysfunction (IIEF): a multidimensional scale of assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:822-830.
18. Montorsi F. Sildenafil (Viagra): A 3 months double blind, placebo controlled study in patients with ED. *Eur Urol*. 1999;33 Suppl 1:40 (159).
19. Olsson AM, Persson CA. Efficacy and safety of Viagra in men with cardiovascular disease and erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35 (suppl A):329.
20. Pacheco C, *et al.* Estudio abierto multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil. *Rev Mex Urol*. 2000;vol 60 No 4:156-161.
21. Buvat J. Four years' experience with sildenafil therapy. XVII Congress EAU. Birmingham UK. February 2002.
22. Montorsi, *et al.* Long Term Effectiveness and Tolerability of Viagra in men with ED. 4th Congress of Eur Soc Sex Impotence Res. Sept-Oct 2001. Rome, Italy.
23. Kalinichenko Slu, Koslov GI, *et al.* Sildenafil citrate (Viagra®) treatment in patients with diabetes mellitus. Presented at the 3rd World Congreso on the Aging Male; Berlin, Germany, February 7-10, 2002.
24. El-Galley R, Rutland H, *et al.* Long-term efficacy of sildenafil and tachyphylaxis. *J Urol*. 2001;166:927-31.
25. Sadovsky R, Millar T, *et al.* Three-year update of sildenafil citrate (Viagra®) efficacy and safety. *Int J Clin Pract*. 2001;55:115-28.
26. Glina S. Efficacy and Safety of oral Viagra (sildenafil citrate) for the treatment of erectile dysfunction in Latin America. Presentado en el Congreso de la Confederación Americana de Urología. Sept 2000. Buenos Aires, Argentina.
27. Levinson I, *et al.* Efficacy of Viagra (sildenafil citrate) in men with ED in two African countries. AUA meeting .Oct 2000. Cape Town South Africa.
28. Tan HM, *et al.* Asian sildenafil efficacy and safety study: a double blind, placebo controlled, flexible dose study of oral sildenafil in Malaysian, Singaporean and Filipino men with ED. *Urology*. 2000;56:635-640.
29. Taher A. Asian sildenafil (Viagra) efficacy and safety study for erectile dysfunction: preliminary results for Hong Kong, Indonesia and Thailand. 4th Asian Congress Urol. Abstracts Book 1998;8.
30. Yinglu G, *et al.* Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of ED in Chinese patients. Presented at the 5th Asian Congress in Urology. August 2000, Beijing, China.
31. Jarow JP *et al.* Outcome analysis for impotence. *J Urol*. 1996;155:1609-1612.
32. Giuliano F, Montorsi F. Switching from intracavernous prostaglandin E1 injection to oral sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction: results of a multicenter European study. *J Urol*. 2000;164:708-711.
33. Hatzichristou DG. Sildenafil versus intracavernous injection therapy: efficacy and preference in patients on intracavernous injection for more than 1 year. *J Urol*. 2000;164:1197-2000.
34. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002;162: 1349-1360.
35. Park, *et al.* Risk factors in predicting a poor response to sildenafil citrate in elderly men with erectile dysfunction. *BJU International*. 2005;95(3):366-370.
36. Perez Martinez C. Therapy with sildenafil for ED, why to wait one hour? 15th World Congress of Sexology. June 2001. Abstract Book: 182.
37. Gepi-Attee S. Duration of action of sildenafil citrate among men with ED of no known organic cause. *Int J Impot Res*. April 2001;Vol 13,Suppl 1:26.
38. Carson C, *et al.* Sildenafil treatment for ED: Rate of Adverse Events Decrease Over Time. AUA Meeting. May 2002. Orlando, Florida.
39. Gresser U, Gleiter C. Erectile dysfunction: Comparison on efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil. Review of the literature. *Eur J Med Res*. 2002;7:435-46.

40. Laties A, Sharlip I. Ocular safety in patients using sildenafil citrate therapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2006;3:12-27.
41. Laties A, et al. Viagra® (sildenafil citrate) and ophthalmology. *Progr Retin Eyes Dis.* 2002;21(5):485-506.
42. Burger M, Sikka SC, et al. The effect of sildenafil in human sperm motion and function from normal and infertile men. *Int J Impot Res.* 2000;12:229-234.
43. McMahon CG, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra®) in men with premature ejaculation. *J Sex Med.* 2005;2(3):368-75.
44. Aversa A, Mazzilli F, Rossi T. Effects of Sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males. *Hum Reprod.* 2000;15:131-134.
45. Abdel-Hamid, et al. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J of Impot Res.* Feb 2001;Vol 13:41-45.
46. Amir El Meliegy, et al. Oral Sildenafil versus intracavernous PGE 1 in the treatment of honeymoon impotence. Presented in ISSIR meeting 2000, Perth, Australia.
47. McMahon, et al. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU International.* 2006; 98(2):259-272.
48. Basu A, Ryder RE. New treatment options for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Drugs.* 2004;64(23):2667-2688.
49. Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. De parte del Druppo Italiano Studio Deficit Erettile nei diabetici. *Int J Epidemiol.* 2000;29:524-31.
50. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, Smith MD. Sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *JAMA.* 1999;281:421-6.
51. Blonde L, et al. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction is similarly effective in men with diabetes mellitus type 1 or type 2. Presented in the American Diabetes Association Meeting; June 2000. San Antonio, Texas.
52. Hirsch IB. Viagra (sildenafil citrate): efficacy and safety in the treatment of erectile dysfunction (ED) in men with diabetes. Presented at American Diabetes Association Meeting; June 1999: San Diego, California.
53. Boulton AJ, Ziegler D, Sweeney M. The first study of sildenafil for erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus. Presented in American Diabetes Association Meeting; June 2000. San Antonio Texas.
54. Ziegler D, Sellan R, Boulton AJM, Sweeney M. Sildenafil citrate for the treatment of ED in men with type 2 diabetes mellitus. Presented in the Eur Ass for the Study of Diabetes Meeting 2000; September 2,000. Jerusalem, Israel.
55. Israiloy S, et al. Evaluation of a progressive treatment program for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Int J Impotent Res.* 2005;17(5):431-6.
56. Perimenis P, Markou S., Gyftopoulos K., Athanasopoulos A., Giannitsas K., Barbaliás G. Switching from long term treatment with self injections to oral sildenafil in diabetic patients with severe erectile dysfunction. *Eur Urol.* 2002;Apr 41(4):387-91.
57. Boulton A. J., Selam J. L., Sweeney M., Ziegler D. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetology.* 2001; 44(19):1296-1301.
58. Kalinichenko SY, Kozlov G, Gontcharov NP, Katsiya GV. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate alone. *Aging Male.* 2003;Jun 6(2):94-9.
59. Caruso S, Rugolo S, Agnello C, Intelisano G, Di Mari L, Cianci A. Sildenafil improves sexual functioning in premenopausal women with type I diabetes who are affected by sexual arousal disorder: a double blind, crossover, placebo – controlled pilot study. *Fertil Steril.* 2006;May 85(5):1496-1501.
60. Derry FA, et al. Efficacy and safety of oral sildenafil (Viagra) in men with ED caused by spinal cord injury. *Neurology.* 1998;51:1629-1633.
61. Hultling C, et al. Quality of life in patients with spinal cord injury receiving Viagra for the treatment of erectile dysfunction. *Spinal Cord.* 2000;38:363-370.
62. García-Bravo Am, et al. Determination of changes in blood pressure during administration of sildenafil in patients with spinal cord injury and erectile dysfunction. *Spinal Cord.* 2006;44(5):301-8.
63. Raffaele R, et al. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol.* 2002;41(4):382.
64. Palmer JS, et al. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. *J Urol.* 2000; 164(3):958-60.
65. Fuente SUIVE 2002.
66. Dubbelman YD, et al. Sexual function before and after radical retropubic prostatectomy: a systematic review of prognostic indicators for a successful outcome. *Eur Urol.* 2006 Oct;50(4):711-8; discussion 718-20. Epub 2006 Jun 27.

67. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urology*. 1982;128:295
68. Raina R, et al. Efficacy and factor associated with successful outcome of Sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology*. 2004;63(5):960-6
69. Raina R, et al. Long-Term effect of Sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: 3-year follow-up. *Urology*. 2003;62:110-5.
70. Montorsi F, McCullough A; Efficacy of Sildenafil Citrate in men with eritile Dysfunction following Radical Prostatectomy: a Systematic Review of clinical data. *J Sex Med*. 2005;2:658-67.
71. Montorsi F, Prevention an Manegement of erectile Dysfunction following radical retropubic Prostatectomy. *J Sex Med*. 2004; Supl.1:17.
72. Masson P, et al. PDE-5 Inhibitors: Current Status and future trends. *Clin Urol of North Am*. 2005;32:511-525.
73. Burnett Arthur L; Erectile Dysfunction Following Radical prostatectomy. *JAMA*. 2005;Jun 1;293(21): 2648-53.
74. Stephenson RA, et al. Treatment Of Erectile Dysfunction Following Therapy For Clinically Localized Prostate Cancer: Patient Reported Use And Outcomes From The Surveillance, Epidemiology, And End Results Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol*. 2005; 174(2):646-50.
75. Wagoner LE, et al. Is Viagra (sildenafil citrate) safe and effective in cardiac transplant recipients? *Transplantation*. 1999;67:S 102.
76. Rostaing L, Tran-Van T, Adler JL. Increased glomerular filtration rate in kidney-transplant recipients who take sildenafil. *N Eng J Med*. 2000;342:1679.
77. Weeb D., J., Miurhead G., J., Wulf M., Sutton J. A., Levi R., Dinsmore W. W. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:25-31.
78. Tawakol A, et al. Effects of sildenafil on myocardial blood flow in humans with ischemic heart disease. *Coron Arter Dis*. 2005;16(7):443-9.
79. Olsson AM, Persson CA, and Swedish Sildenafil Investigators Group: Efficacy and safety of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*. 2001;55:171-6.
80. Alcocer L. Actividad Sexual y Seguridad Cardiovascular. Congreso Colegio Mexicano de Urología. Marzo 2002 . Guadalajara, Jalisco.
81. Gibbons RJ, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1): 149-58.
82. Bocchi EA, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation*. 2002 Aug 27;106(9):1097-103.
83. Sobel RE, Levinson IP, et al. Evaluating cardiovascular safety of Viagra® (Sildenafil citrate) using spontaneous reports, epidemiologic data, and clinical trials: Converging lines of evidence (Abstract). *J Sex Med*. 2003;3(Suppl 3):224-86.
84. Rosario S, et al. Enhanced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury with combining sildenafil with low-dose atorvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006;Feb 20(1):27-36.
85. Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, et al. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease. *JAMA*. 2002(87);6:719-25.
86. Jackson G, et al. The Second Princeton Consensus on Sexual dysfunction and cardiac risk: New Guidelines for sexual medicine. *J Sex Med*. 2006;3:28-36.
87. Abrams D. Oral sildenafil- a novel therapy for primary pulmonary hipertensión. 3rd World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. May 2001.
88. Shinlapawittayatorn K, et al. Effect of sildenafil citrate on the cardiovascular system. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(9):1303-11.
89. Leslie SJ, et al. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(4):365-70.
90. Información para prescribir de Viagra. Versión ampliada registro Núm. 213M98 SSA IV. Clave IPP IEAR-06330022070175/RM 2006.
91. Bortolotti MD, et al. Effects of Sildenafil on Esophageal Motility of Normal Subjects. *Digestive Diseases and Sciences*. 2001;46(11):2301-6.
92. Bianco A, et al. Effect of Sildenafil on Diabetic Gastropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1889.
93. Lee JI, et al. The effect of sildenafil on oesophageal motor function in healthy subjects and patients with nutcracker oesophagus. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15(6):617-23.

94. Fries R *et al.* Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy. *Circulation*. 2005(8):2080-85
95. Berman J, *et al.* Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2003;170:2333-38.
96. Motluk J. Not just for men: Viagra can help infertile women conceive. *New Sci*. 2000;166(2233):6-8.
97. Paulus, *et al.* Benefits of sildenafil in assisted reproduction therapy. *Hum Reprod*. 2001;16(Abstract Book): 116-117.