

El sildenafil, un fármaco seguro

J.L. Arrondo, J.A. Cuesta, V. Grasa, I. Pascual, S. Napal, A. Ipiens, J. Aldave, A. Solchaga y M. Ponz

Sección de Andrología. Servicio de Uroología. Hospital de Navarra. Pamplona. España.

RESUMEN

Han pasado 5 años desde la aparición del sildenafil, el primer fármaco oral efectivo para tratar la disfunción eréctil. En este trabajo se abordan sus efectos adversos, mediante un análisis de lo ocurrido en 1.120 pacientes tratados. Nuestra experiencia confirma los datos publicados en revistas nacionales e internacionales en cuanto a la bondad de sus efectos secundarios. Cabe resaltar la relación positiva entre la administración de Viagra® y el corazón, ya que no existe mayor incidencia de patología cardíaca y el fármaco mejora la capacidad para practicar ejercicio físico. Incluso, en recientes estudios experimentales, se habla del sildenafil como un potente cardioprotector.

Después de una amplia experiencia, hoy el miedo a la utilización de este fármaco, tanto por parte de los profesionales como de los pacientes, es infundado.

Palabras clave: Disfunción eréctil. Viagra®. Efectos adversos.

ABSTRACT

Sildenafil, a safe drug

Five years have passed since the development of sildenafil, the first effective oral drug for erectile dysfunction. The present article discusses the subject of adverse effects by analyzing those occurring in 1120 treated patients. Our experience confirms the data published in national and international journals on the drug's safety. Notable is the positive effect of Viagra® and the heart: the incidence of heart disease is not increased and the drug improves the capacity for physical exercise. Indeed, recent experimental studies describe sildenafil as a potent cardioprotective agent.

Based on wide experience, patients' and physicians' fear of using this drug is unfounded.

Key words: Erectile dysfunction. Viagra®. Adverse effects.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la vía del óxido nítrico (NO), investigación que valió la consecución del premio Nobel, facilitó el camino a la investigación y al descubrimiento posterior de una terapia eficaz para tratar la disfunción eréctil (DE). El citrato de sildenafil fue el primer fármaco oral, con efectividad comprobada, aprobado por las autoridades sanitarias para tratar los problemas de erección de cualquier etiología. Este fármaco, como inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5¹, produce un aumento significativo de las concentraciones de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) en el pene (glande, cuerpos cavernosos y cuerpo esponjoso). Este aumento de la actividad del GMPc facilita la relajación del músculo liso, y favorece la inducción y el mantenimiento de la respuesta eréctil fisiológica ante una adecuada estimulación sexual (fig. 1).

La aparición de Viagra® en el mundo, y por supuesto en España, en 1998, supuso un gran avance en el diagnóstico y el tratamiento de los problemas de erección. Así, la llegada a las farmacias del famoso rombo azul, de gran interés sanitario, produjo simultáneamente cierta convulsión sociosexológica y supuso un auténtico fenómeno social, ya que creó importantes expectativas entre los profesionales y los pacientes; los medios de comunicación se hicieron eco del acontecimiento y numerosas revistas utilizaron el tema como portada. Asimismo, fue motivo de inspiración para escritores e inventores de chistes; materia de conversación entre parejas y amigos, y resultó un negocio para naturalistas y charlatanes, que aprovecharon el momento para ensalzar las cualidades de enervamiento de numerosos "viagras" naturales.

Tanta expectativa inicial se acompañó de cierto alarmismo, ante los posibles efectos adversos graves de este fármaco. Después de más de 5 años de su utilización, creemos que son absolutamente infundadas la alarma y la inquietud que todavía persiste en algunos profesionales y en bastantes pacientes. Las numerosas investigaciones y la amplia experiencia clínica

Correspondencia: Dr. J.L. Arrondo.
Sección de Andrología. Servicio de Uroología. Hospital de Navarra.
Irúnlarrea, 3. 31008 Pamplona. España.
Correo electrónico: jlarrondo@telefonica.net

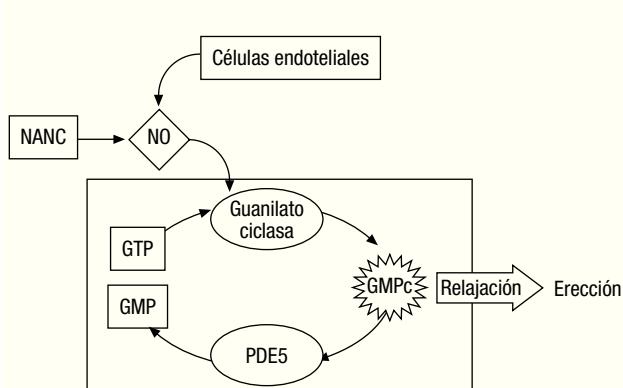


Figura 1. Mecanismo de acción en las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos. NO: óxido nítrico; NANC: neuronas no adrenérgicas-no colinérgicas; PDE5: fosfodiesterasa tipo 5. (Adaptada de Boolell et al¹.)

diaria han puesto las cosas en su sitio, en cuanto a la efectividad y a los efectos adversos del fármaco. Los profesionales dedicados a evaluar y a tratar los problemas de erección disponemos, hoy día, de una información amplia y veraz, y más de 1.300 artículos publicados en todo el mundo demuestran la excelente tolerancia de este medicamento.

OBJETIVOS

Basándonos en nuestra amplia experiencia clínica en la consulta de andrología, hemos querido analizar el perfil de seguridad del citrato de sildenafilo (Viagra®) en los pacientes tratados con este fármaco, por presentar DE de etiología multifactorial. Paralelamente, se lleva a cabo una revisión somera de los últimos trabajos de la bibliografía específica sobre este tema. Solamente en España, se ha incluido a más de 20.000 pacientes con DE en trabajos de investigación en los que se ha utilizado el sildenafilo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos evaluado los efectos adversos manifestados por un total de 1.120 pacientes con DE, a los que se propuso y que aceptaron el tratamiento con sildenafilo en nuestro centro. Si el paciente tenía pareja fija, le instábamos a que acudiese con ella, con la idea de explicar mejor la utilización y las expectativas de este fármaco y disminuir, en lo posible, los porcentajes de abandono del tratamiento. Para poder analizar los datos, se elaboró una encuesta individualizada donde se reflejaban los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la toma del producto.

Las edades de estos varones estaban comprendidas entre los 24 y los 83 años. En cuanto al estado civil, había 879 varones casados (78,5%), 138 solteros (12,3%), 66 separados (5,9%) y 37 viudos (3,3%). Sólo 7 pacientes manifestaron abiertamente su relación homosexual. La evaluación retrospectiva de los AA ha sido global, y no se evaluaron los efectos secundarios en función de los factores concomitantes que influían en el problema de la erección ni se realizó un análisis pormenorizado por grupos de edades.

Además de plasmar nuestra experiencia, hemos revisado los trabajos publicados sobre los efectos adversos de Viagra®: en general, en pacientes con determinadas afecciones y en los pacientes con problemas cardiovasculares.

RESULTADOS

Según nuestra experiencia, de los 1.120 pacientes evaluados mediante la encuesta, 276 manifestaron algún AA leve o moderado, lo que supone el 24,6% de la muestra total (tabla 1). Los problemas más referidos han sido: rubor facial (7,9%), cefaleas (5,8%), congestión nasal (3,3%), dispepsia (3,1%), alteraciones de la visión (1,7%) y otros (2,8%). Algun paciente manifestó dolores articulares, palpitaciones, mareos e insomnio, y se presentó un caso de priapismo. Las alteraciones visuales, siempre pasajeras, han consistido en variaciones de color verde/azul, mayor percepción de la luz o visión borrosa. La visión nítidamente azul sólo la describieron 3 pacientes.

No se ha manifestado ninguna reacción adversa grave, y abandonaron el tratamiento por efectos adversos moderados o leves, pero continuados, 28 pacientes (2,5%): 14 por cefaleas, 6 por dispepsia, 4 por palpitaciones, 2 por dolores articulares y 2 por mareos.

Nuestros datos coinciden con los numerosos estudios publicados sobre el tema, en los que los efectos secundarios fueron de carácter leve o moderado y, en general, transitorios. La eficacia y la seguridad del sildenafilo se han evaluado en más de 11.000 pacientes-

TABLA 1. Efectos adversos en pacientes tratados con sildenafilo (24,6%; 276/1.120)

Efectos adversos	Porcentaje
Rubor facial	7,9
Cefaleas	5,8
Congestión nasal	3,3
Dispepsia	3,1
Alteraciones visuales	1,7
Otros	2,8
Abandonaron el tratamiento por efectos adversos	2,5

año, en ensayos clínicos controlados con placebo. Posteriormente, una amplia experiencia clínica lo ha corroborado en más de 20 millones de pacientes tratados en todo el mundo².

La frecuencia de AA referidos a la utilización del sildenafilo en los datos de los trabajos de investigación es comparable con los de la práctica clínica, y se refieren a cefaleas (un 16%; entre un 7 y un 25%), rubor facial (un 10%; entre un 7 y un 34%), dispepsia (un 7%; entre un 1 y un 11%), congestión nasal (un 4%; entre un 4 y un 19%) y leves alteraciones visuales transitorias (un 3%; entre un 1 y un 6%)³⁻⁷. En estos estudios no se produjo priapismo y el porcentaje de abandonos por AA fue similar al del placebo (el 2,5 frente al 2,3%).

Morales et al⁵ evaluaron la tolerancia de sildenafilo en 18 estudios a doble ciego en fase clínica II/III, y los resultados obtenidos demostraron que sildenafilo fue muy bien tolerado. Se comprobó que la tasa global de AA aumentaba proporcionalmente al incremento de dosis, puesto que los efectos secundarios eran dependientes de la dosis (25, 50 y 100 mg). Por otra parte, la tasa de abandonos por AA, relacionados con el tratamiento, fue comparable en pacientes con 25 (0,6%) y 50 mg (0,4%), pero del 1,2% en el grupo de 100 mg.

Padma-Nathan et al⁶ revisan los AA en 13 series publicadas y poscomercialización, en 5.295 pacientes. La mayoría de los problemas fueron leves. Se describió algún caso de priapismo, pero cuando se había administrado simultáneamente con otros fármacos que lo causan. Los problemas referidos son: dolor de cabeza (entre el 7 y el 39%) y rubor facial (entre el 7 y el 34%). La tasa de abandono en estas series fue similar a la encontrada en los ensayos clínicos, y osciló entre el 0 y el 10%.

Casabé et al⁸ analizaron los efectos adversos en 326 pacientes con DE tratados con sildenafilo. El 20% del total presentó algún efecto secundario relacionado con la ingesta del fármaco: cefaleas (7,9%), rubor facial (7,9%), congestión nasal (2,4%), alteraciones visuales (1,2%), dispepsia (0,6%) y mareos (0,3%). Ningún varón abandonó el tratamiento por ello.

Gil⁹ coordinó un estudio sobre la utilización del sildenafilo en 2.816 pacientes, en atención primaria, con los siguientes objetivos: evaluar la efectividad y medir los cambios en el grado de satisfacción del paciente y su pareja. El 19,5% de los varones experimentó algún tipo de AA durante el tratamiento con sildenafilo, y el 1% de la muestra total abandonó el tratamiento por este motivo.

Estos datos de bondad en los AA del sildenafilo, obtenidos en pacientes con DE sin tener en cuenta las diversas enfermedades, se han corroborado en estu-

dios con pacientes trasplantados, diabéticos, hipertensos, con lesiones medulares, con arteriopatía periférica, en varones de edad avanzada y con enfermedad cardiovascular.

Osterloh et al¹⁰ realizaron un análisis de 25 ensayos a doble ciego, con alrededor de 6.000 pacientes, en que relacionaban los AA con 3 factores coadyuvantes (diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardíaca isquémica). Los datos globales de los AA coincidieron con los del resto de publicaciones, pero el estudio diferencial sugirió una leve diferencia de tolerancia, según el factor de riesgo añadido.

La DE es frecuente en varones hipertensos, asociada a la propia enfermedad hipertensiva y/o condicionada por el tratamiento antihipertensivo. Calvo et al¹¹ analizaron la eficacia del sildenafilo en 52 varones hipertensos y con DE. El 26,9% de ellos presentó algún efecto adverso no grave y transitorio: cefaleas (13,5%), rubor facial (9,6%), dispepsia (5,8%), mareos (3,8%), alteraciones visuales (3,8%) y dolores musculares (1,9%). Ninguno abandonó el estudio por estos problemas. Otros estudios han evaluado los efectos del sildenafilo en pacientes con hipertensión arterial, tomara o no antihipertensivos^{12,13}. Kloner et al¹² comprobaron que la incidencia de AA entre los que tomaban fármacos (34%) fue similar al grupo que no tomaba (38%). Igualmente, la tasa de abandonos (2,4%) y los AA relacionados con los cambios de la presión sanguínea (< 2%; síncope, hipotensión, mareo, hipertensión) fueron similares en ambos grupos.

Dado que la vía metabólica de los fármacos inmunosupresores en el trasplantado renal (ciclosporina/FK-506) es común a la del sildenafilo, se llegó a pensar que podría ocasionar alteraciones en los valores plasmáticos de estos fármacos al administrarlos de forma conjunta. Alcoder et al¹⁴ realizaron un estudio en 10 pacientes y concluyeron que el sildenafilo es un tratamiento eficaz y seguro en el paciente trasplantado, pues no se modifican los valores plasmáticos de los fármacos inmunosupresores, y la tolerancia en estos pacientes es similar a la observada en poblaciones de menor edad.

Experiencias igualmente positivas se han encontrado en pacientes diabéticos. Boulton et al¹⁵ comunicaron los efectos secundarios con el tratamiento de sildenafilo en 219 pacientes con diabetes tipo 2. Se corroboró el buen perfil de seguridad, y la tasa de abandonos por AA fue igual a la del uso de placebo (1,8%).

García Reboll et al¹⁶ estudiaron a 126 pacientes con DE y arteriopatía periférica. Los AA fueron leves y pasajeros y se presentaron en el 34% con sildenafilo y en el 10,9% con placebo. Sólo un paciente abandonó el

tratamiento por efecto indeseado (0,8%) y no se manifestaron efectos adversos graves.

También se ha evaluado la eficacia y la seguridad del tratamiento con sildenafilo en pacientes con síntomas depresivos, con terapia antidepresiva y que presentaban DE^{17,18}. En el estudio de Seidman et al¹⁸ se concluyó que todos los AA fueron de carácter leve o moderado, y casi todos transitorios: cefalea (el 20,3% con sildenafilo y el 6,4% con placebo), dispepsia (el 14,9% con sildenafilo y el 0,0% con placebo), rubor facial (el 14,9% con sildenafilo y el 1,3% con placebo), problemas de visión (el 8,1% con sildenafilo y el 1,3% con placebo). De 5 reacciones adversas de cierta consideración (cefaleas, obstrucción intestinal, cardiopatía coronaria, neumonía y síndrome gripal), tan sólo la cefalea se relacionó con el tratamiento.

Sánchez et al¹⁹ llevaron a cabo un trabajo multicéntrico para investigar la eficacia y la seguridad del tratamiento con sildenafilo en 170 varones con DE y lesión de la médula espinal (pasado el shock medular), con pareja estable y mayores de 18 años. Hubo AA leves en 41 pacientes (el 24,1% de la muestra): rubor facial en el 8,8%, cefaleas en el 5,9%, congestión nasal en el 4,7%, alteraciones visuales en el 4,1%, dispepsia en el 4,1% y otros en el 5,2%. No se presentaron complicaciones graves, y tan sólo abandonó el tratamiento un paciente, por dolor abdominal persistente.

Puigvert et al²⁰ valoraron la eficacia y la seguridad del citrato de sildenafilo en una población de 114 pacientes con DE y con una edad superior a 69 años. Solo el 13% notificó alguna reacción no deseable y ninguno abandonó el tratamiento por ello.

Al tratar los efectos adversos del sildenafilo, no se puede pasar por alto su relación con el corazón. Nos preocupó, a los investigadores y a los clínicos, que la toma de este fármaco pudiera tener relación con la aparición de AA cardiovasculares. Esto es así por 2 motivos: por las primeras noticias, no contrastadas, que alarmaban sobre algunos fallecimientos con la toma de sildenafilo, y por la frecuente relación entre la DE y la enfermedad arterial coronaria. Sabemos que, con frecuencia, estos factores de riesgo cardiovasculares son desconocidos por los pacientes²¹. Hoy, numerosos estudios de investigación han respaldado la posición de consenso acordada por el American College of Cardiology (AAC) y la American Heart Association (AHA) sobre la seguridad de Viagra® en pacientes con enfermedad coronaria estable que no reciben simultáneamente tratamiento con nitritos. Se ha demostrado que este fármaco no produce mayor incidencia de efectos cardiovasculares adversos, e incluso se está demostrando que es un medicamento cardioprotector. La tasa de abandonos por AA es similar a la del placebo en varones con enfermedad cardiovascular.

En los 18 ensayos clínicos controlados por placebo, Morales et al⁵ evaluaron la incidencia de AA cardiovasculares graves (angina de pecho o enfermedad coronaria), y concluyeron que no existió riesgo cardiovascular asociado al tratamiento con sildenafilo. La incidencia de problemas cardiovasculares fue de un 3% en el grupo tratado con sildenafilo y de un 3,5% en el grupo placebo. La tasa de infarto de miocardio fue de 1,7/100 personas/año en el grupo tratado con sildenafilo y de 1,4/100 personas entre quienes recibieron placebo.

Tran et al²² concluyeron que el sildenafilo era muy bien tolerado en la mayoría de los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica estable y no interactuaba con antihipertensivos o antianginosos, salvo el uso de nitratos.

Herrmann et al²³ estudiaron a 14 pacientes con enfermedad coronaria grave (< 70% de estenosis de una o más coronarias). Las conclusiones fueron que Viagra® aumentó el flujo coronario de reserva en un 13%; con su utilización no se modificaron los parámetros hemodinámicos principales, y no provocó AA cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria grave. Arruda-Olson et al²⁴ evaluaron los efectos cardiovasculares del sildenafilo durante la realización de ejercicio en 105 varones con cardiopatía isquémica estable, en un estudio a doble ciego, controlado con placebo. El tratamiento con Viagra® y la realización de ejercicio, en estos pacientes, no influyó en la aparición de isquemia miocárdica y arritmias cardíacas, ni en la capacidad física. Incluso, los pacientes tratados con este fármaco pudieron realizar un ejercicio más prolongado (hasta 2 veces el que equivaldría a una actividad sexual), sin experimentar síntomas de isquemia²⁵.

Otros estudios han demostrado que no existe mayor incidencia de infarto agudo de miocardio ni de cardiopatía isquémica en pacientes tratados con Viagra®²⁶. Incluso la incidencia de infarto agudo de miocardio y de fallecimientos en varones tratados con sildenafilo fue inferior a la observada en el grupo placebo²⁷. Vardi et al²⁸ realizaron un estudio para valorar si el uso de sildenafilo inducía a cambios significativos en algunos parámetros hemodinámicos (presión arterial sistólica y diastólica, y frecuencia cardíaca) o en incidencia de arritmias en pacientes con DE y enfermedad cardiovascular. Se concluyó que no se altera la respuesta hemodinámica al ejercicio ni se producen cambios en la incidencia de arritmia ventricular.

En 2002 y 2003 se han publicado los datos de algunos estudios que hablan abiertamente del efecto cardioprotector de Viagra®. Cremers et al³ investigaron sus efectos en tejidos cardiovasculares de humanos y llegaron a la conclusión de que este fármaco

ejerce un potente efecto vasodilatador, pero no repercute negativamente en la contractilidad miocárdica ni tiene efectos proarrítmicos *in vitro*. Ockaili et al²⁹ demostraron que induce un potente efecto cardioprotector mediado por los canales de K_{ATP} mitocondriales en conejos. Se comprobó que ejerce un efecto cardioprotector y que disminuye el área infartada en los conejos (tras isquemia). Este efecto de reducir la gravedad del daño cardíaco en animales tratados podría aplicarse en humanos. Otro trabajo³⁰ demostró que Viagra® produce la dilatación de las arterias coronarias epicárdicas, mejora la disfunción endotelial e inhibe la activación plaquetaria en pacientes con enfermedad coronaria. Bocchi et al³¹ llevaron a cabo un estudio a doble ciego, cruzado y comparado con placebo en 24 varones con insuficiencia cardíaca congestiva y DE, para comprobar el efecto de sildenafilo en el ejercicio y la actividad neurohormonal, y demostraron su efecto cardioprotector. El fármaco mejoró la capacidad de realizar ejercicio, mejoró el consumo de O₂ y redujo la frecuencia cardíaca. Esto último hace que disminuya el consumo de O₂ miocárdico durante el ejercicio, lo que la actividad sexual supone.

CONCLUSIONES

Nuestra experiencia clínica confirma la de los numerosos ensayos clínicos y los trabajos de investigación publicados en todo el mundo, así como la experiencia práctica en millones de pacientes: el sildenafilo es un fármaco muy bien tolerado, con efectos adversos de carácter leve o moderado, y en gran parte pasajeros. No se describen efectos adversos graves, y cuando se han notificado se han relacionado con afecciones concomitantes del paciente y no con el sildenafilo. El porcentaje de abandonos del tratamiento por efectos adversos ha sido escaso. Es un medicamento bien tolerado, con independencia de la enfermedad que produzca la DE, la afección concomitante y la edad del paciente.

Numerosos estudios han confirmado, asimismo, que la utilización del sildenafilo es segura en pacientes con cardiopatía estable, y que no se produce mayor incidencia de efectos cardiovasculares adversos. Se ha demostrado que los AA han sido similares entre los pacientes con DE tratados con este fármaco, tengan o no antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica.

Para mayor seguridad clínica, es preciso dejar bien claras las contraindicaciones en la utilización del citrato de sildenafilo, y antes de indicarlo debemos descartar su existencia. Son las siguientes:

1. Por sus efectos conocidos sobre la vía del NO/GMPc, está contraindicado en pacientes que to-

man nitritos o donadores de NO, puesto que potencian sus efectos hipotensores.

2. En pacientes con insuficiencia hepática grave.
3. En pacientes que presentan retinitis pigmentaria.
4. En pacientes en los que se desaconseja la actividad sexual por angina inestable, insuficiencia cardíaca grave o infarto reciente. No porque exista riesgo cardiovascular asociado al sildenafilo, sino por el esfuerzo que supone la propia actividad sexual.

Hoy los clínicos disponemos de tratamientos orales, el sildenafilo, el tadalafilo y el vardenafilo, con una gran efectividad y una excelente tolerabilidad que pueden solucionar el problema de erección en un alto porcentaje de nuestros pacientes. Pero tratar la DE no es simplemente obtener el levantamiento peneano, lo que se podría conseguir colocando una máquina expendedora de pastillas, como los preservativos, o vendiéndolos por Internet. En muchas ocasiones conseguir la rigidez peneana no supone la solución del problema. Nuestra profesionalidad nos debe exigir ser más ambiciosos y orientar nuestras preocupaciones a la salud sexual del varón y de su pareja, si la tiene. Creemos que la indicación de cualquier terapia para la DE debe ir precedida de una correcta historia clínica y sexológica, que permita conocer la verdadera dimensión del problema sexual, los posibles factores de riesgo que lo producen, las expectativas del paciente y de su pareja y las posibilidades y la correcta indicación de sus soluciones (educacionales, sexológicas, farmacológicas, quirúrgicas, etc.). Con frecuencia será preciso un abordaje multidisciplinario. Tratar así los problemas de erección repercutirá en una mayor efectividad de sus tratamientos, reducir todavía más sus efectos adversos, disminuir el porcentaje de abandonos de cualquier terapia y solucionar de manera integral el problema sexual.

Bibliografía

1. Boolell M, Gepi-Atee S, Gingell JC, Allen MJ. Sildenafil, a novel effective therapy for male erectile dysfunction. Br J Urol 1996;78:257-61.
2. Data on file. Data pooled from 25 double-blind, placebo controlled phase II/III trials. New York: Pfizer Inc., 2002.
3. Cremers B, Scheler M, Maack Ch, et al. Effects of Sildenafil (Viagra) on human myocardial contractility, *in vitro* arrhythmias, and tension of internal mammaria arteries and saphenous veins. J Cardiovasc Pharmacol 2003;41:734-43.
4. Hatzichriston DG. Sildenafil citrate: lessons learned from 3 years of clinical experience. Int J Impotence Res 2002;14:S43-52.
5. Morales A, Gingell C, Collins M, et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra®) in the treatment of erectile dysfunction. Int J Impotence Res 1998;10:69-74.
6. Padma-Nathan H, Eardley I, Kloner RA, Laties AM, Montorsi F. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra®). Urology 2002;60:67-90.
7. Sadovsky R, Miller T, Moskowitz M, Hackett G. Three-year update of sildenafil citrate (Viagra®) efficacy and safety. Int J Clin Prat 2001;55:115-28.
8. Casabé A, Bechara A, Roletto L, et al. Análisis de la eficacia del sildenafilo en un grupo de 326 pacientes tratados por disfunción eréctil. Rev Arg Urol 2000;65:286-92.

9. Gil A, Martínez E, Oyagüez I, Palacios G, Rojas I. Erectile dysfunction in a primary care setting: results of an observational, no-control-group, prospective study with sildenafil under routine conditions of use. *Int J Impotence Res* 2001;13:338-47.
10. Osterloh I, Gillies H, Siegel R, et al. Efficacy and safety of viagra (sildenafil citrate). Presented at the 4th Congress of the European Society for Sexual and Impotence Research; 2001, September 30-October 3, Rome, Italy.
11. Calvo C, Pérez-Leiros P, Covel M, et al. Efficacy and safety of sildenafil in hypertensive patients with erectile dysfunction. *AJH* 2000;13:119.
12. Kloner RA, Brown M, Prisant LM, et al. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group. *Am J Hypertens* 2001;14:70-3.
13. Vardi Y, Bulus M, Reisner S, et al: Effects of sildenafil on blood pressure in normotensive and hypertensive males. *Urology* 2002;59:747-52.
14. Alcoder J, Gutiérrez R, Cofán F, et al. Seguridad del sildenafilo en el paciente trasplantado. *Actualidad Andrológica* 2000;8:98.
15. Boulton AJM, Selam JL, Sweeney IC, Ziegler D. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44:1296-301.
16. García Reball L, Jiménez Cruz JF, Serrallach N, et al. Estudio doble ciego para valorar la eficacia y seguridad del sildenafilo administrado a demanda en pacientes varones con arteriopatía periférica y disfunción eréctil. *Actualidad Andrológica* 2000;8:93.
17. Nurnberg HG, Seidman SN, Gelenberg AJ, et al. Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction. Clinical trials of sildenafil citrate (viagra®) in treated and untreated patients with depression. *Urology* 2002;60:58-66.
18. Seidman SN, Roose SP, Menza MA, Shabsigh R. Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. *Am J Psychiatry* 2001;158:1623-30.
19. Sánchez Ramos A, Vidal J, Jauregui ML, et al. Efficacy, safety and predictive factors of therapeutic success with sildenafil for erectile dysfunction in patients with different spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2001;39:637-43.
20. Puigvert A, Briceño O, Amaya E, Pomerol JM. Eficacia y seguridad del citrato de sildenafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil en una población de hombres mayores de 69 años. *Actualidad Andrológica* 2000;8:96.
21. Pritzker MR. The penile stress test: a window to the herarts of man? *Circulation* 1999;100:1-711.
22. Tran D, Howes LG. Cardiovascular safety of sildenafil. *Drug Safety* 2003;26:453-60.
23. Herrmann HC, Chang G, Klugherz DB, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1622-6.
24. Arruda-Olson A, Mahoney D, Nehra A, et al. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease. *JAMA* 2002;287:719-25.
25. Fox KM, Thadani U, Ma PTS, et al. Time to onset of limiting angina during treadmill exercise in men with erectile dysfunction and stable chronic angina: effect of sildenafil citrate. *Circulation* 2001;104:2-601.
26. Shakir SAW, Wilton LV, Boshier A, et al. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription effect monitoring in England. *BMJ* 2001;322:651-2.
27. Mittleman MA, Glasser DB, Orazem J, Collins M. Incidence of myocardial infarction and death in 53 clinical trials of Viagra® (sildenafil citrate). *J Am Coll Cardiol* 2000;86:175-81.
28. Vardi Y, Bulus M, Reisner S, et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra®) on hemodynamic parameters during exercise testing and occurrence of ventricular arrhythmias in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2003;43:544-51.
29. Ockaili R, Salloum F, Hawkins J, Kukreja RC. Sildenafil (Viagra®) induces powerful cardioprotective effect via opening of mitochondrial K_{ATP} channels in rabbits. *AJP Heart Circ Physiol* 2002;283:H1263-9.
30. Halcox JP, Nour KR, Zalos G, et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1232-40.
31. Bocchi EA. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. *Circulation* 2002;106:1097.