

Boletín del  
**Colegio Mexicano de Urología**

Volumen  
Volume **17**

Número  
Number **3**

Julio-Septiembre  
July-September **2002**

*Artículo:*

## Tratamiento medicamentoso oral de la disfunción sexual eréctil

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Colegio Mexicano de Urología, A.C.

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**



# Tratamiento medicamentoso oral de la disfunción sexual eréctil

Liodelvio Martínez Fernández,\* Irene Fiterre Lancís

\* Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

\*\* Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Clínico Quirúrgico Joaquín Albarán.

Dirección para correspondencia:  
Dr. Liodelvio Martínez Fernández  
San Lázaro No. 701 entre Belascoain y  
Marqués González.  
Centro Habana. Zona Postal 3.  
Ciudad Habana, Cuba.

## RESUMEN

Se revisa el tratamiento medicamentoso oral de la DSE, explicándose la necesidad del logro de drogas más efectivas, haciendo un recuento histórico de dicha modalidad de tratamiento y aclarándose los problemas actuales que existen en la evaluación de los fármacos para el tratamiento oral de la DSE. Se actualizan las estrategias actuales de tratamiento de dicha afección y finalmente se hace una exposición comentada de los ensayos clínicos realizados hasta el momento, de las drogas erectogénicas clasificadas por grupos farmacológicos (agonistas dopaminérgicos, antagonistas  $\alpha$  adrenérgicos, agonistas  $\beta$  adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa, precursores del óxido nítrico, prostanoïdes y hormonas).

**Palabras clave:** Impotencia, disfunción sexual eréctil, fallo eréctil, erección peneana, pene/tratamiento, manejo, terapéutica, farmacoterapia, drogas, agentes.

## ABSTRACT

*The oral drug treatment for the erectile sexual dysfunction is revised, explaining the need of achieving more effective drugs, making an historical account of such treatment modality and making clear the actual problems that exist in the evaluation of drugs for the oral treatment of erectile sexual dysfunction. The actual strategies for the treatment of the affection mentioned are updated, and finally, a peer-reviewed exposition is made of the clinical essays performed up to now, of the erectogenic drugs classified by pharmacological groups (dopaminergic agonists,  $\beta$  adrenergic antagonists,  $\beta$  adrenergic agonists, serotonergics, colinergics, phosphodiesterase inhibitors, nitrous oxide precursors, prostanoïds an hormones).*

**Key words:** Impotence, erectile sexual dysfunction, erectile failure, penile erection, penis/treatment, handling, therapeutic, pharmacotherapy, drugs, agents.

### NECESIDAD DEL LOGRO DE DROGAS PARA EL TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO POR VÍA ORAL DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL ERÉCTIL (DSE)

El manejo de la impotencia orgánica se revolucionó con el desarrollo de elementos protésicos para lograr una erección adecuada y otras intervenciones quirúrgicas vasculares, pero el logro de un conocimiento más pro-

fundo de la fisiología de la erección peneana y de la fisiopatología de la disfunción sexual eréctil ha abierto otros caminos al tratamiento de la impotencia.<sup>1,2</sup> Estas nuevas estrategias han sido diseñadas no sólo para crear un pene erecto capaz de penetrar la vagina, sino también para restaurar los cambios fisiológicos dañados de la erección peneana normal.<sup>2</sup>

Con las posibilidades actuales de tratamiento, los pacientes impotentes rechazan las opciones más efecti-

vas, pero más invasivas a pesar de los resultados insatisfactorios alcanzados hasta el momento con las terapéuticas menos invasivas tales como los aparatos de vacío y constrictión, inyecciones intracavernosas y la aplicación de drogas por vía tópica u oral. Por ejemplo, casi el 80% de los hombres escogen una medicación oral inicialmente como forma de tratamiento aunque el rango de satisfacción final sea de sólo un 28%. Por el contrario, menos del 2% escoge inicialmente la opción quirúrgica y sin embargo este grupo de pacientes tiene una satisfacción final del 94%; el más alto de todas las modalidades de tratamiento.<sup>3</sup>

Por otro lado, el objetivo final de nuestras intervenciones debe ser la restauración tanto de la esfera física como de la emocional del paciente y de su pareja y por lo tanto, incrementar su satisfacción final con nuestro tratamiento.<sup>4</sup> A pesar de que la intervención quirúrgica provee del mayor rango de satisfacción final, nuestros pacientes desean que nosotros logremos algo similar con el tratamiento menos invasivo y por lo tanto ésta es nuestra obligación.<sup>2</sup>

Al hacer cualquier análisis para buscar un fármaco capaz de resolver el fallo eréctil, podemos inferir que cualquier tratamiento sistémico del mismo demanda la existencia de una integridad de los mecanismos peneanos de la erección. Por lo tanto, no sería lógico esperar que los medicamentos orales sean efectivos más allá que en aquellos casos en los que los componentes fisiológicos del proceso eréctil se encuentren ya sea intactos o sólo ligeramente afectados por el proceso patológico orgánico.<sup>1</sup>

Sería entonces razonable anticipar que las anormalidades peneanas menos severas pudiesen responder a la administración de inyecciones intracavernosas o a la aplicación de dispositivos de vacío y constrictión y que los casos de mayor severidad en el daño al órgano terminal permanecerán como candidatos para implante protésico y unos cuantos seleccionados para la cirugía vascular.

El fármaco ideal para la DSE debe cumplir las siguientes características:

- Efectivo.
- Útil en régimen a demanda.
- Libre de toxicidad y efectos colaterales.
- Fácil de administrar (oral o tópico).
- Asequible.

## RECUENTO HISTÓRICO

La influencia farmacológica sobre el desempeño sexual ha sido un tema de gran interés a lo largo de la historia.<sup>5,6</sup> En particular, la búsqueda de un afrodisíaco perfecto, que incremente el deseo sexual, el placer y el desempeño, ha sido una constante desde los tiempos remotos hasta la época moderna. Múltiples sustancias naturales

como la datura, belladona *Atropa belladonna* y el hembra fueron ingredientes claves en las orgías sexuales de los cultos ancestrales a la fertilidad.<sup>7</sup> Otras sustancias recomendadas en diferentes momentos como poseedoras de cualidades afrodisíacas son el oysters, ginseng, vitamina E,<sup>8</sup> la célebre mandrágora (utilizada en Grecia, Roma e Israel); la orquídea, cuyo nombre proviene de "orchis": testículo, cuyas raíces se asemejan a ese órgano y con la cual se preparaba el "satirión" en el Oriente Cercano y Medio, Inglaterra, Nueva Inglaterra y Alemania; la batata, porque la planta tiene la propiedad de enroscarse y en esto se veía la figura de un hombre abrazado a una mujer (Japón, China, Australia, Mares del Sur, Perú e Inglaterra); el acebo o agrifobio (Egipto, Grecia, Roma, India y Marruecos), el margullón o fruto seco del palmito, como rejuvenecedor de los tejidos de los órganos genitales (Costa Sur de los EUA)<sup>9</sup> y el azafrán o palo de garañón *Morinda roioc*, ají picante *Capsicum frutescens*, toronjil *Mentha citrata*, yerba Luisa *Aloysia triphylla*, macagua *Pseudolmedia spuria*, madera de gibá *Erytroxylon havanense*, granada *Punica granatum*, guisaso de caballo macho *Xanthium strumarium*, rabo de zorra *Trichachne insularis*, túa-túa *Jatropha gossypifolia*, nenúfar *Eichornia azurea*, rábano *Raphanus sativus*, berro *Nasturtium officinale*, resina de pino *Casuarina equisetifolia* y madera de guayaba del Perú *Psidium guajava*, todas estas últimas en Cuba.<sup>10</sup> La yohimbina *Corynanthe yohimbe* ha sido largamente utilizada por los nativos de África para reforzar su desempeño sexual.<sup>6</sup>

Entre los productos animales, se consideraban eficaces para la impotencia sexual masculina: los sesos de gorrión, los cangrejos *Menippe mercenaria say*, *Cardisoma guanhumi Latreille* y *Ucides cordatus*, las almejas, los caracoles, carne y huevos de perdiz, el pescado, las hormigas, el semen mismo y las cantáridas,<sup>9</sup> también la cabeza de cherna *Epinephelus striatus*, huevos de pato *Cairina moschata*, jarrete, erizo *Tripneustes ventricosus*, pene y carapacho de carey *Eretmochelys imbricata*, cresta de gallo *Gallus gallus*, hueso molido de res, seso de vaca y tarros de toro *Bos taurus*.<sup>10</sup> Se incluyen la grasa de giba de camello y la bilis del chacal.<sup>11</sup>

Aún en la actualidad existen múltiples preparaciones de hierbas y plantas que son prescritas en diferentes latitudes, como son el "Ryu-Wei-Ti-Wuan-Wan"<sup>12</sup> en China, el Té de Pullo, el Youngerón y el hypothalton en Corea, los cuales incluso han sido sometidos a varios ensayos clínicos en dichos países.

Los primeros trabajos sobre tratamiento farmacológico de la impotencia comienzan a aparecer a partir de 1960,<sup>13-18</sup> y en muchos de ellos, la droga de elección fue el agente bloqueador alfa-adrenérgico yohimbina, que por muchos años fue considerado como afrodisíaco.<sup>19</sup>

Es sorprendente que esta droga de significativo uso terapéutico, no produjo impacto clínico. Las razones dadas principalmente eran la variedad de problemas meto-

dológicos para demostrar resultados convincentes, ya que la droga se usaba de forma empírica muchas veces asociada a otros medicamentos, como androgenona, por lo que se hacía imposible definir su efecto individual.<sup>20</sup>

Otras múltiples drogas han sido probadas como posibles restauradoras de la erección peneana, sobre todo en las décadas de los 80 y los 90, pero múltiples problemas metodológicos han dificultado la interpretación de sus resultados.

### **PROBLEMAS EN LA EVALUACIÓN DE LOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO ORAL DE LA DSE**

De los estudios sobre drogas realizados hasta el momento y del conocimiento más profundo de las bases anatómicas y fisiológicas de la erección se desprende que a la hora de evaluar la efectividad de un medicamento sobre la erección peneana debemos tener en cuenta entre otros los siguientes aspectos:

- Etiología de la DSE.
- Grado de deterioro de los componentes fisiológicos de la erección peneana.
- Tiempo de evolución de la DSE.

- Forma de evaluación de la respuesta sexual.
- Dosis y duración del tratamiento.
- Características del usuario.
- Contexto social o médico en el que se aplica la droga.

En la erección peneana intervienen múltiples neurotransmisores de acción central y periférica, así como que interactúan disímiles mecanismos tanto neurovasculares como a diferentes niveles celulares, todos ellos factibles de intervención farmacológica, pero por razones lógicas de restricción al tema, en este trabajo nos circunscribiremos a aquellas intervenciones con drogas por vía oral que han sido probadas en humanos para el tratamiento de la DSE.

### **CLASIFICACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DE LA DSE**

Recientemente fue propuesta por Heaton, Adams y Alvaro Morales,<sup>21,22</sup> una clasificación del tratamiento de la DSE que permite establecer una base racional para la elaboración de las estrategias dirigidas a este propósito y que toma en cuenta el modo de acción de los fármacos utilizados en este campo (*Cuadro I*).

**Cuadro I. Clasificación de las estrategias de tratamiento de la DSE.**

Clase	Nombre	Definición
I	Iniciador central	Compuestos que tienen su principal sitio de acción en el SNC, activando eventos neurales que producen una transmisión coordinada de señales que resultan en el inicio de una erección peneana.
II	Iniciador periférico	Compuestos que tienen su principal sitio de acción en la periferia activando eventos que resultan en una erección peneana.
III	Condicionador central	Compuestos que actúan mejorando el medio interno del SNC permitiendo o reforzando la erección peneana. No inician una erección por sí mismos.
IV	Condicionador periférico	Compuestos que actúan mejorando el medio interno sistémico o local permitiendo o reforzando la erección peneana.
V	Otros	Otras vías de provocar rigidez peneana incluyendo dispositivos y cirugía.

Esquematizándola con algunos ejemplos quedaría como sigue:

	Iniciador	Condicionador	
<b>Central</b>	Apomorfina Análogos de la MSH Agonistas de la serotonina Agonistas de la oxitocina	Testosterona Trazodone Otros agentes experimentales	
<b>Periférico</b>	PGE <sub>1</sub> VIP, CGRP, SIN-1	Sildenafil Fentolamina Inhibidores de la ECA Vasodilatadores Clonidina Testosterona	<b>Otras</b>
			<b>Prótesis DVC</b>

Algunos autores han sugerido que el futuro del tratamiento farmacológico oral de la DSE deberá basarse en la terapéutica combinada de varias drogas con características clasificables dentro de varios de estos grupos. Ya de hecho, se han realizado algunos estudios de terapéutica farmacológica combinada, e incluso, la Nitro-Med Inc. of Bedford, Mass. ha logrado producir algunos productos combinados (un compuesto simple con dos actividades). En ellos se agrega un radical químico a otras drogas existentes y los llama Productos NitRx.<sup>11</sup> En este sentido Sáenz de Tejada y colaboradores<sup>23</sup> han diseñado y evaluado con resultados esperanzadores una nueva clase de molécula (antagonistas nitrosilados alfa-adrenérgicos) que combinan propiedades de ser donantes de óxido nítrico con la actividad alfa-adrenérgica bloqueante *vide infra*. No han sido probados aún por vía. Esta empresa actualmente se encuentra nitrosilando un inhibidor de la fosfodiesterasa similar al sildenaftilo (Viagra) y también a la prostaglandina E<sub>1</sub>.<sup>11</sup>

## GRUPOS FARMACOLÓGICOS

### Agonistas dopamínergicos

En estudios con animales y seres humanos se ha demostrado que los antagonistas dopamínicos como el haloperidol y el benperidol se asocian a una conducta sexual disminuida.<sup>24-26</sup> La primera indicación de sus efectos prosexuales vinieron con el tratamiento del Parkinson con la *L-Dopa* (500 mg), reportándose hipersexualidad e incremento del interés y de la actividad sexuales sin relación con la mejoría de la salud física o mental de estos pacientes.<sup>27-30</sup> Sorprendentemente hasta el momento, sólo un estudio ha evaluado el uso de la *L-Dopa* en pacientes con disfunción sexual<sup>31</sup> y la mejoría obtenida en la erección no permitía la penetración por lo cual se concluyó como de poco valor en este contexto.

El pergolide ha producido erecciones espontáneas y eyaculación en algunos pacientes parkinsonianos.<sup>32</sup> La amantadina (100 mg) ha aumentado el deseo sexual.<sup>33</sup>

La apomorfina actúa sobre los receptores D1 y D2. Ha producido ataques de bostezo y erecciones peneanas en animales y humanos cuando se ha administrado por vía subcutánea. Ha mostrado un efecto facilitador de la erección peneana en hombres sanos<sup>34,35</sup> y en pacientes con DSE psicogénica,<sup>36,37</sup> y orgánica,<sup>38</sup> administrada por vía subcutánea. Ya se ha logrado una formulación<sup>39</sup> como tableta sublingual que ha salido al mercado (TAP Pharmaceuticals of Deerfield. III).

La dosis varía entre 4 y 8 mg. Los efectos indeseables son el bostezo, adormecimiento, vómitos e hipertensión arterial y pueden llegar a ser particularmente intensos con dosis elevadas.

Otras drogas dopamínergicas con efectos prosexuales son el nomifensine y el bupropion (Wellbutrin 100

mg 2 veces al día) y han producido incremento del deseo sexual independientemente de sus efectos antidepresivos.<sup>40,41</sup> Además la primera ha aumentado la frecuencia coital y la segunda el rango subjetivo de satisfacción sexual.

La bromocriptina (1 mg-2.5 mg-5 mg) también ejerce sus efectos prosexuales como antagonista de la prolactina<sup>1</sup> y se utiliza a dosis entre 5 y 7.5 mg/día varias dosis en la DSE en pacientes con hipogonadismo asociado a la hiperprolactinemia, obteniéndose una mejoría ostensible de la función eréctil del pene.<sup>42</sup>

### Antagonistas α adrenérgicos

La yohimbina (Yocon-5.4 mg) es un alcaloide indolalquilamínico, químicamente semejante a la reserpina<sup>43</sup> encontrado en la corteza del árbol yohimbehe.<sup>6,8</sup> Entre su propiedades farmacológicas, la yohimbina es un α-2 antagonista presináptico, el cual también ejerce efectos serotoninérgicos y dopaminérgicos.<sup>44</sup>

Los informes preliminares indican que la yohimbina es capaz de restaurar las erecciones normales hasta en un 20-45% de los pacientes. Hay pacientes que han manifestado también el aumento del deseo sexual durante la ingestión del medicamento. Los efectos secundarios que más se reportan son los mareos, náuseas, excitabilidad y dolores de cabeza. También se reportan excitación del sistema nervioso simpático, taquicardia y elevación de la tensión arterial, y está contraindicada en pacientes con historia de arritmia cardiaca o hipertensión arterial.<sup>7</sup>

Los experimentos en animales confirman su acción sobre la potencia masculina<sup>45,46</sup> y su efectividad en el tratamiento de la disfunción eréctil fue sugerida por varios reportes de casos y estudios no controlados.<sup>12,17,18,20,45-53</sup> Otros trabajos controlados con placebo, no aleatorizados han sugerido la eficacia de la yohimbina,<sup>13,15,16,54,55</sup> y se han publicado otros ocho ensayos clínicos aleatorizados, controlados a doble ciego con placebo. Siete de ellos con odds ratios favorecedores de la droga sobre el placebo<sup>56,62</sup> y uno favoreciendo a este último.<sup>63</sup> Finalmente, dos meta-análisis sugieren que la yohimbina es más efectiva que el placebo en el tratamiento de la disfunción eréctil. El primero incluyó trabajos controlados y no controlados,<sup>64</sup> y el segundo sólo ensayos clínicos aleatorizados, controlados a doble ciego.<sup>65</sup>

Sobotka<sup>16</sup> en 1969 y Margolis en 1966,<sup>14</sup> 1969<sup>17</sup> y 1971,<sup>18</sup> reportaron una notable eficacia en pacientes con DSE que utilizaron AFRODEX (yohimbina, testosterona y estricnina). Particularmente Margolis<sup>17</sup> reportó resultados buenos a excelentes en un 80%, pero debido a preocupaciones acerca de su eficacia clínica y seguridad fue posteriormente retirado del mercado en 1973.<sup>7</sup>

Basados en las observaciones iniciales realizadas en 1981 del incremento en la función sexual en pacientes

diabéticos que recibían yohimbina,<sup>66</sup> el grupo de la Queens University en Canadá llevó a cabo un estudio en 1987, a doble ciego con yohimbina (18 mg por día) y placebo en 100 pacientes masculinos con fallo eréctil de origen orgánico. El tratamiento fue administrado por 10 semanas, y la función sexual fue valorada a través de entrevistas con los pacientes y sus parejas.<sup>36</sup> Con la terapéutica de yohimbina el 42% de los pacientes reportaron tanto recuperaciones totales como parciales de la función eréctil. Sorprendentemente el 28% de los pacientes con placebo también tuvieron un incremento en la función eréctil y la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa. Los autores sugirieron que se requiere de un escrutinio más cuidadoso para eliminar pacientes con una DSE psicógena de estudios de este tipo, aunque siempre está presente en algún grado una interacción entre factores orgánicos y psicógenos. Las bajas dosis empleadas de la yohimbina, y la valoración superficial de la función sexual pudiesen haber contribuido también a la ausencia de hallazgos significativos.

Como la interpretación de estos resultados pudiese ser también la de la efectividad de la droga en pacientes con DSE estrictamente psicógena, este mismo grupo realizó un trabajo en 1987<sup>57</sup> en 48 pacientes que cumplían criterios diagnósticos estrictos de impotencia psicógena. Fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo, parcialmente cruzado, de 10 semanas de duración, en el cual se les administró 18 mg diarios de yohimbina al grupo en estudio. Se obtuvo una respuesta positiva al tratamiento con yohimbina en un 46% de los pacientes tratados con el medicamento y en el 7.6% de los que recibieron placebo. La diferencia fue significativa y el grado de respuesta fue similar al observado en pacientes con DSE orgánica en el estudio previo, lo cual hace plantear que la respuesta a la yohimbina no parece estar relacionada con estos grupos clasificatorios de la etiología de la impotencia.

Utilizando un grupo de pacientes seleccionados más cuidadosamente y dosis mayores de la droga, Susset y colaboradores,<sup>59</sup> compararon en 1989 a la yohimbina con un placebo en una evaluación a doble ciego de 82 pacientes masculinos añosos con DSE crónica. Después de una evaluación psicológica y médica extensiva los pacientes recibieron yohimbina (21-42 mg al día) o placebo en un estudio parcial cruzado. Después de un mes de tratamiento, el 34% de los sujetos utilizando yohimbina reportaron tanto una recuperación parcial o completa de la función eréctil comparada con el 5% de los pacientes con placebo. Análisis adicionales indicaron que el tratamiento con yohimbina fue especialmente efectivo en ciertos subgrupos de pacientes. El grado y duración de la disfunción eréctil, en particular se correlacionaron significativamente con el éxito terapéutico. En particular

aquellos con un grado relativamente leve y más corta duración de la disfunción tuvieron mayores posibilidades de beneficiarse de la administración de yohimbina. El flujo arterial de base y los niveles de testosterona también se asociaron significativamente al éxito terapéutico; los pacientes con un rango del índice de presiones pene/brazo (IPB) más normal y mayores niveles séricos de testosterona mostraron una respuesta significativamente mejor al tratamiento. A pesar de las altas dosis utilizadas de yohimbina, solamente 8 pacientes discontinuaron el tratamiento debido a efectos colaterales adversos. Las mayores limitaciones de este estudio fueron el periodo relativamente breve del tratamiento, ausencia de un seguimiento adecuado y fidelidad de las medidas globales de mejoría sexual.

Esta última preocupación fue tomada parcialmente por Sonda y colaboradores.<sup>54</sup> Estos autores llevaron a cabo en 1990 un trabajo cruzado a doble ciego similar con yohimbina (21.6 mg al día) y placebo en 40 pacientes masculinos con DSE crónica. Se realizó una valoración más intensiva de la función sexual incluyendo mediciones con anillo de la tumescencia peneana nocturna (TPN) y evaluaciones subjetivas del deseo, despertar sexual y el orgasmo. Mientras que el éxito de conjunto con el uso de la yohimbina fue de un 33%, se observó un incremento significativo en las respuestas con la medición por los anillos de la TPN en un 40% de los pacientes con una impotencia orgánica diagnosticada. Por el contrario, ninguno de los que recibió placebo mostró respuesta incrementada de la TPN. Muchos pacientes con cambios en la respuesta eréctil también reportaron un deseo sexual incrementado, y 4 de 11 pacientes reportaron un incremento en el orgasmo con la yohimbina. Interesantemente se reportó un rango mayor de efectos adversos colaterales en el grupo de pacientes que recibió placebo, comparado con el tratamiento con la droga. En un trabajo de seguimiento clínico de 215 pacientes consecutivos con impotencia orgánica probable, el 38% reportó una recuperación parcial o completa de la función eréctil después de 6 semanas de administración de yohimbina.<sup>7</sup>

Riley<sup>58</sup> en 1989 publicó un ensayo clínico aleatorizado, controlado a doble ciego con placebo y cruzado en 61 pacientes con DSE crónica y de etiología mixta a los que se les administró 5.4 mg de yohimbina tres veces al día por ocho semanas y se midió un promedio de la erección peneana y el interés en el sexo, obteniéndose una buena erección estimulada en el 37% de los que tomaron el medicamento y en sólo el 13% de los que tomaron el placebo, lo cual fue significativo y no se encontraron diferencias en la respuesta eréctil entre los pacientes con y sin etiología orgánica.

Si se toman en conjunto, estos estudios sugieren que el tratamiento con yohimbina tiene la capacidad de mejorar el deseo sexual o el desempeño, al menos en

algunos sujetos. Siguiendo esta línea otros autores han hecho investigaciones en grupos de pacientes con diagnósticos específicos de DSE. Kunelius<sup>63</sup> publicó en 1997 un trabajo sobre la utilidad de la yohimbina en dosis diarias de 36 mg en pacientes con DSE mixta y no se hallaron diferencias estadísticas con el placebo concluyéndose que no es un medicamento de primera línea en el tratamiento de la impotencia de tipo mixto pero no se excluyó DSE vascular moderada y severa. Similares limitantes presenta un artículo de L. Dean Knoll<sup>63</sup> de enero de 1996 comparando la yohimbina en dosis de 5.4 mg e isoxsuprina 10 mg 3 veces al día con la pentoxifilina 400 mg 3 veces al día en el manejo de la impotencia vasculogénica, el cual concluyó que estos medicamentos no son efectivos en el tratamiento de pacientes con DSE vasculogénica mixta.

En un estudio publicado recientemente por Vogt en septiembre de 1997,<sup>59</sup> el cual fue realizado a doble ciego y controlado con placebo en 86 pacientes con DSE sin causas claramente detectables de ser de etiología orgánica o psicológica, a los cuales se les administraron 36 mg diarios de yohimbina por 8 semanas; se midieron criterios subjetivos como el deseo sexual, la satisfacción sexual, frecuencia de los contactos sexuales y calidad de la erección durante el coito. También se midió un criterio objetivo dado por la rigidez peneana a través del uso del polisomnógrafo en un laboratorio de sueño. Se obtuvo una efectividad significativamente mayor con el uso de la yohimbina (71%) que con el placebo (45%) y el tratamiento fue muy bien tolerado sin que ocurriesen serios efectos adversos. Sin embargo, se obtuvo un alto índice de efectividad en el grupo placebo, lo cual, al coincidir con estudios previos deja bien claro dos elementos: Primero: existe un gran efecto placebo en el tratamiento oral de la DSE; y segundo: La yohimbina es un medicamento con cierta efectividad en el tratamiento oral de la DSE independientemente de su clasificación etiológica y por lo tanto tiene algún lugar en dicho arsenal terapéutico.

Otro trabajo le ha atribuido un efecto sinergístico a la combinación de la yohimbina con el trazodone.<sup>67</sup> En este trabajo de 1994, Montorsi reportó la efectividad del tratamiento combinado de 50 mg de trazodone con 15 mg de yohimbina en un grupo de pacientes con DSE psicógena; por lo tanto no se ha publicado aún ningún estudio que brinde información sobre su efectividad en la DSE orgánica.

Yocon es la presentación comercial de la yohimbina en tabletas de 5.4 mg y se recomienda su uso 3 veces al día. Algunos autores la han utilizado en dosis de 30 mg al día dividida en 3 subdosis y frecuentemente combinada con el trazodone por un mes, encontrando que es una forma práctica y efectiva para seleccionar pacientes con necesidad e interés en una evaluación más profunda de su disfunción.<sup>1</sup>

Saenz de Tejada y colaboradores<sup>23</sup> han diseñado y evaluado una nueva clase de molécula (antagonistas nitrosilados alfa-adrenérgicos) que combinan propiedades de ser donantes de óxido nítrico con la actividad alfa-adrenérgica bloqueante. Se ha probado con la Moxisilita y la yohimbina en estudios *in vitro* e *in vivo* en animales por vía intracavernosa, obteniéndose una eficacia comparable a la combinación de papaverina, prostaglandina E<sub>1</sub> y fentolamina con dosis de yohimbina (0.5-1 mg) muy inferiores a las empleadas previamente y la duración de la respuesta fue 12 veces mayor que la lograda con el uso de la droga sin nitrosilar y 6 veces mayor que el logrado con el donante de óxido nítrico SON-Glutathione.

Múltiples drogas alfa adrenoceptor antagonistas han sido utilizadas en investigaciones para el tratamiento de la DSE. La fentolamina (Vasomax de la Zonagen de The Woodlands, Texas) es un  $\alpha_1/\alpha_2$ -receptor antagonista y se utiliza en cocteles intracavernosos. Hay evidencias de actividad erectogénica por vía bucal. Gwinup<sup>68</sup> sugirió en 1988 en un estudio inicial la efectividad de la droga por esta vía, Zorgniotti<sup>69</sup> reportó en 1993 una respuesta favorable en el 42% de pacientes con DSE psicógena o vascular ligera. Esto fue confirmado en un estudio multicéntrico reportado por Wagner en 1994.<sup>68</sup> En este estudio se utilizaron dosis entre 20 y 40 mg impregnados en un papel que se adhiere a la mucosa oral 15 minutos antes del coito y se obtuvo una erección suficiente para el coito en el 37% de los pacientes que recibieron el medicamento y sólo en el 13% de los que recibieron placebo. No se reportaron efectos colaterales sistémicos mayores.

Becker publicó en 1998<sup>71</sup> un estudio prospectivo, a doble ciego y controlado con placebo, en 44 pacientes con DSE de menos de 3 años de duración y alta probabilidad de ser de etiología orgánica. Se obtuvieron erecciones completas en 3 de 10 pacientes con 20 mg de la droga, 5 de 10 con 40 mg y 4 de 10 con 60 mg. No se reportaron complicaciones serias, pero se observaron algunos efectos colaterales en los pacientes que utilizaron la dosis de 60 mg. Quinzaños presentó en 1997 un estudio no publicado, cruzado a doble ciego, prospectivo y de seis semanas de duración con administración de fentolamina en forma de tabletas de 40 mg de liberación rápida en 151 pacientes de 40 a 70 años de edad con DSE de menos de 5 años de evolución. Se reportó una mayor tasa de encuentros sexuales con fentolamina y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los signos vitales entre los dos grupos y la droga fue bien tolerada, siendo la congestión nasal el efecto secundario más frecuente.

También la delguamina ha sido objeto de investigación en este campo. Es un alfa-2 adrenoceptor antagonista que es 100 veces más selectivo que la yohimbina.<sup>72</sup> Ha mostrado actividad erectogénica en varios estudios en Edimburgo y Kingston.<sup>1</sup>

### Agonistas $\beta$ -adrenérgicos

La isoxuprina es un vasodilatador periférico. Se ha descrito como un agonista  $\beta$  pero parece actuar como vasodilatador musculotrópico pues sus efectos no se bloquean por el propranolol. Se ha utilizado en dosis de 10 mg 3 veces al día solo o asociado en el tratamiento de la DSE. Recientemente (1996) L Dean Knoll<sup>53</sup> reportó ineeficacia utilizándolo en combinación con la yohimbina.

### Drogas serotoninérgicas

El trazodone (Deprax) es una droga antidepresiva con efectos neurohormonales complejos, incluyendo la inhibición de la recaptación de serotonina, disminución de la prolactina y de la unión a los receptores 5-HT-2, que son inhibidores de la conducta sexual. También es un bloqueador  $\alpha$  adrenérgico.<sup>73</sup> En una serie de casos iniciales se reportó priapismo del pene<sup>74,75</sup> y del clítoris en al menos una mujer<sup>76</sup> como un efecto adverso en el tratamiento con esta droga. Los mecanismos de producción de este efecto aún son desconocidos y su incidencia es relativamente rara (1/10,000) de acuerdo a algunos autores.<sup>75</sup> También se ha descrito un aumento de la libido en múltiples reportes de pacientes masculinos y femeninos tratados con trazodone.<sup>77,78</sup> Incluso se ha visto que este incremento de la libido no estuvo directamente asociado a los efectos euforizantes de la droga, puesto que algunos pacientes han mostrado remisión de la depresión sin un cambio notable en el deseo sexual. Su habilidad para inducir erecciones, ha sido demostrada por la inyección intracavernosa en humanos.<sup>73</sup>

Se ha evaluado el efecto del trazodone (200 mg) en la TPN en una serie de estudios de laboratorio controlados en sujetos normales.<sup>79,80</sup> En el primer estudio, realizado por Ware en 1987, se comparó el trazodone con la trimipramina, que es un antidepresivo con efectos alfa adrenérgicos relativamente potentes y se observó un aumento en la duración de la TPN y más demorada detumescencia en 3 de 6 sujetos masculinos normales con trazodone. Estos efectos fueron específicos a la droga e independientes a los cambios en el sueño REM asociados a la misma. Sin embargo, la significación clínica de estos hallazgos no está aún clara, puesto que ninguno de dichos sujetos reportaron cambios en la función eréctil o el deseo sexual durante la vigilia.

En el segundo estudio, realizado por el mismo autor, en 1991, se compararon los efectos del trazodone (200 mg) sobre la TPN con nefazodone (400 mg) y buspirona (20 mg). El nefazodone es una droga relacionada químicamente con el trazodone y que tiene potentes efectos serotoninérgicos y noradrenérgicos. Tal y como en la investigación anterior, el trazodone incrementó la duración de la TPN, mientras redujo ligeramente el tiempo de sueño REM. El nefazodone por otro lado, se asoció con un

significativo incremento del tiempo de sueño REM sin cambios significativos en la TPN, lo cual sugiere que son los efectos alfa bloqueantes del trazodone los que con mayor probabilidad medien el incremento de la misma. La buspirona es un agonista 5-HT-1A con propiedades moderadas D<sub>2</sub> agonistas, no produjo ninguna modificación aunque en otro estudio (Ohtmer y Ohtmer, 1987)<sup>81</sup> se reportó normalización en 8 de 9 pacientes con DSE. Otros estudios posteriores con trazodone en pacientes con DSE han sido reportados por Chiang en 1994,<sup>82</sup> Kurt en 1994<sup>83</sup> y Montorsi también en 1994.<sup>67</sup>

En 1997, Meinhardt<sup>84</sup> no pudo demostrar eficacia en el tratamiento de la DSE con el uso de 150 mg diarios de trazodone en un estudio multicéntrico a doble ciego, controlado con placebo por 4 semanas en el cual se evaluaron tanto criterios subjetivos como objetivos en 69 pacientes.

Los efectos colaterales potenciales de esta droga son la sedación, hipotensión arterial ortostática, visión borrosa, xerostomía, fatiga, constipación y cefalea. Múltiples reportes de diferentes instituciones de todo el mundo han reafirmado que el trazodone utilizado como agente simple es efectivo en cerca del 60% de los pacientes.<sup>82,83</sup> Se utilizan de 100 a 200 mg oralmente a la hora de acostarse y es ampliamente aceptado el hecho de tener un efecto sinérgico con la yohimbina, pero sorprendentemente existe muy poca información científica para confirmarlo<sup>1</sup> (*vide supra*). Esta actividad sinérgica sospechada ha llevado a múltiples investigadores clínicos a recomendar el uso simultáneo, combinado de estas dos drogas como tratamiento de primera línea.<sup>1,67</sup>

La fenfluramina tiene propiedades serotoninérgicas centrales y es un agonista indirecto 5-HT-2 al promover la liberación de serotonina mientras bloquea su recaptación neuronal. Se utiliza como supresor del apetito y antibilémico. Stevenson y Solyom<sup>86</sup> reportaron incremento de la libido. Por el contrario, Hsu<sup>87</sup> ha reportado pérdida de la libido, DSE, anorgasmia y eyaculación retardada.

La clomipramina (Anafranil) (10-25 y 50 mg) es un inhibidor de la recaptación de serotonina a través de receptores 5-HT-2. Se utiliza en los desórdenes compulsivos obsesivos y Mc Lean reportó en 1983<sup>88</sup> aparición de bostezos, eyaculación y orgasmos espontáneos en algunos pacientes. Esto ha sido también reportado con el uso del fluoxetina,<sup>89,90</sup> así como orgasmos inducidos por el ejercicio.<sup>91</sup> Por el contrario, múltiples estudios han reportado orgasmos retardados o inhibidos con el uso de ambas drogas (Herman y colaboradores en 1990<sup>92</sup> con el uso del fluoxetina y Monteiro y colaboradores en 1987<sup>93</sup> con la clomipramina). El uso del anafranil en el tratamiento de la eyaculación precoz es ya una realidad ampliamente recomendada.

Otras múltiples drogas serotoninérgicas se encuentran actualmente bajo investigación sobre sus potenciales efectos prosexuales.

### Agentes colinérgicos

Aunque los agonistas colinérgicos centrales como la oxotremorina y el carbacol han demostrado tener efectos facilitatorios en algunos aspectos de la conducta sexual en las ratas,<sup>95</sup> se les ha prestado poca atención en el estudio en humanos. No obstante, se ha sugerido que la DSE asociada al uso de drogas autidepresivas anticolinérgicas como la imipramina y la amitriptilina, o los inhibidores de la monoaminooxidasa como la fenelzina, pudiese revertirse con agentes colinérgicos. De hecho, múltiples reportes<sup>95-98</sup> han documentado el uso del betanecol en este sentido. No se han reportado estudios con el betanecol en pacientes no medicamentados o no psiquiátricos.

### Inhibidores de la fosfodiesterasa v del gmt

El sildenafil (*Viagra™* de la Pfizer) salió al mercado en el pasado mes de marzo de 1998 con un éxito bursátil enorme. Varias publicaciones han mostrado un valor de respuesta de alrededor 90% en hombres con DSE sin causa orgánica conocida,<sup>99-105</sup> una de ellas<sup>104</sup> constituyendo un corte transversal de un ensayo clínico posteriormente publicado.<sup>106</sup> Este último fue el que introdujo a la droga en el mercado y fue diseñado en forma cruzada, multicéntrico, controlado con placebo, a doble ciego, y se aplicó el tratamiento en régimen a demanda a 861 pacientes ambulatorios de 37 centros con diagnósticos de DSE de múltiples etiologías (70% orgánica, 11% psicógena y 18% mixta). Se realizaron dos estudios. El primero fue un estudio de dosis-respuesta, evaluando su eficacia y seguridad, administrándose la droga por 24 semanas y el segundo, un estudio con dosis flexibles graduales por 12 semanas, midiendo también la eficacia y seguridad con extensión a un estudio abierto a largo plazo. En ambos se midió el resultado a través del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF), específicamente confeccionado para este objetivo, y pregunta sobre la mejoría de las erecciones como pregunta global y en particular sobre la capacidad para lograr y mantener una erección satisfactoria para el coito, con respuestas graduables en escala de 1 (nunca o casi nunca) a 5 (siempre o casi siempre). En el primer estudio, 72% de los hombres que tomaron 25 mg de sildenafil, el 80% de los que tomaron 50 mg y el 85% de los que tomaron 100 mg, reportaron erecciones suficientemente rígidas para el coito, frente al 50% de los que tomaron placebo. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), pero nuevamente, como en ensayos previos con drogas orales para el tratamiento de la DSE, el efecto placebo encontrado es muy elevado. Se reportó mejoría en las erecciones por el 56, 77, y 84% de los hombres que tomaron 25, 50 y 100 mg de sildenafil, respectivamente, frente a un 25% de los que

tomaron placebo ( $p < 0.001$ ). En el segundo estudio, el 69% de los intentos coitales de los hombres que tomaron la droga fueron exitosos en comparación con el 22% de los que recibieron placebo; y el 74% de los hombres en el grupo al cual se le administró sildenafil reportaron erecciones mejoradas, frente al 19% en el grupo placebo. A este estudio se le señala también como defecto el no reporte diferenciado de las tasas de éxito por grado de intensidad del defecto eréctil.<sup>107</sup> En este sentido, Steers publicó recientemente un metaanálisis<sup>108</sup> reportando respuesta completa con el uso del sildenafil en el 46% de los pacientes con DSE severa, en comparación con el 8% en el grupo placebo, lo cual fue significativo.

Esta droga es generalmente bien tolerada, y no tiene efecto estimable sobre la tensión arterial o la frecuencia del pulso.<sup>109</sup> Los efectos adversos fueron de ligera intensidad y duraron de pocos minutos a horas después de la administración del medicamento. Los más comunes fueron la cefalea, los rubores, la dispepsia y la rinitis. Algunos reportaron trastornos visuales transitorios como el cambio en la percepción del tinte de los colores o su brillo, lo cual se explica por ser un inhibidor ligero de la fosfodiesterasa tipo VI.<sup>106</sup> En realidad, de los 861 pacientes en ambos estudios, sólo 7 suspendieron el sildenafil debido a efectos adversos y ninguno fue peligroso. No se reportó priapismo. Con posterioridad a su salida al mercado, se han reportado múltiples efectos adversos que han incluido arritmias ventriculares en pacientes con historia previa de infarto miocárdico extenso con notable disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo,<sup>110</sup> muerte por hemorragia pulmonar severa en un paciente con diagnóstico previo de enfermedad pulmonar intersticial<sup>111</sup> y cistitis en la pareja femenina.<sup>112</sup> En este sentido se ha recomendado que no se utilice en pacientes que necesiten del uso de nitritos o nitratos por su efecto potenciador de la vasodilatación y la necesidad de que todo facultativo tenga en consideración el estado cardiovascular de todo paciente con DSE antes de prescribir cualquier tipo de tratamiento, ya que se conoce que el coito eleva notablemente la carga cardíaca e incrementa por un factor de 2.5 el riesgo de sufrir un infarto miocárdico en las próximas dos horas después de la actividad sexual<sup>113</sup> y que el 31% de los pacientes con cardiopatía isquémica desarrollan isquemia durante el contacto sexual.<sup>114</sup> Por otro lado, Morales en otro estudio<sup>115</sup> en el que se analizó la tolerancia e inocuidad de la droga en 18 estudios randomizados y controlados a doble ciego con placebo, no se encontró superioridad en el rango de pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares adversos (aparte de los rubores) en los que tomaron sildenafil respecto a los que tomaron placebo.

Al tomarse en cuenta los diferentes subgrupos específicos de DSE tenemos que en sujetos diabéticos con

DSE orgánica, el sildenafil mostró una respuesta del 50%.<sup>116</sup> Buvat<sup>117</sup> presentó un estudio abierto (que constituye la extensión del estudio con dosis flexibles graduales de Goldstein)<sup>106</sup> en 313 pacientes con DSE sin etiología orgánica conocida, a los cuales se le administró el medicamento en forma intermitente en forma de régimen a demanda nunca más de una vez por día, durante un año. Comenzaron con 25 mg por dosis con la opción de reducirla a 10 mg o aumentarla a 50 mg o hasta 100 mg dependiendo de la tolerancia y eficacia. Un total de 271 pacientes (87.1%) reportaron beneficios con la droga y sólo 13 pacientes (4.2%) suspendieron el tratamiento por falta de eficacia. Interesantemente 4 pacientes (1.3%) reportaron cura total y consideraron que no requerían más del tratamiento. Sólo 3 pacientes (1%) lo suspendieron debido a efectos adversos atribuibles al medicamento, y los mismos fueron la cefalea, rubores e indigestión.

También Gardner ha presentado un estudio<sup>118</sup> realizado a doble ciego, controlado con placebo, cruzado, con dosis únicas en 27 pacientes con DSE por lesiones traumáticas de la médula espinal a los cuales se le administraron 50 mg de la droga y se les provocó erecciones reflexogénicas inducidas por aplicación de un vibrador antes de la administración del medicamento, así como a los 30 min, 60 min y 90 min después de su administración, evaluándose su efectividad a través del rigiscán. Se obtuvo una rigidez en la base del pene mayor del 60% con una duración de 10 minutos en el 65% de los pacientes que recibieron la droga, a diferencia de sólo el 81% de los que recibieron placebo. Se detectó que los pacientes con niveles plasmáticos más elevados de sildenafil obtuvieron una mayor respuesta eréctil.

Estos resultados señalan al sildenafil (Viagra™) como el medicamento oral de mayor efectividad reportada hasta el momento en el tratamiento de la DSE de cualquier etiología y grado y se administra en una dosis de 25 mg una hora antes del contacto sexual deseado, pudiendo incrementarse la dosis a 50 mg, 75 mg o 100 mg si fuese necesario en dependencia de la respuesta. No debe ser utilizado en más de una ocasión por día.

La pentoxifilina (Trental 400 mg 3 veces al día) es una droga derivada de las xantinas, las cuales son inhibidoras de la fosfodiesterasa a nivel de las células musculares lisas provocando relajación de las mismas. Clasifica como agente homeorrológico y como tal mejora las propiedades del flujo sanguíneo al reducir su viscosidad por lo cual se ha utilizado en enfermedades arteriales crónicas. En el propio trabajo de Knoll<sup>153</sup> arriba descrito, tampoco se demostró efectividad en el tratamiento de la DSE vasculogénica mixta.

Se ha reportado priapismo con la administración oral de la papaverina<sup>119</sup> y algunos la usan en dosis de 100 mg 3-4-veces al día, pero sus resultados por esta vía han distado mucho de los logrados por administración intracavernosa.

### Precursos del óxido nítrico

Hasta el momento, el único estudio en humanos con DSE en la literatura ha sido un trabajo publicado por Zorgniotti en 1994, controlado con placebo en el cual se administraron grandes dosis de L-arginina (2,800 mg diarios) por dos semanas. El 40% de los pacientes experimentaron un incremento en sus erecciones<sup>120</sup> y no se reportaron toxicidades ni efectos colaterales. Aquejlos que respondieron al tratamiento tendieron a ser más jóvenes y a tener mejor funcionamiento arterial en las pruebas hemodinámicas.

### Prostanoides

Después de la sugerencia hecha por Ishii,<sup>121</sup> en 1986, la PGE<sub>1</sub> se ha convertido en el agente erectogénico más comúnmente utilizado para el diagnóstico y el tratamiento de la DSE<sup>1</sup> debido a su perfil farmacológico superior, pero hasta ahora sólo ha demostrado eficacia por vía de administración intracavernosa y algo menor por vía uretral.<sup>122</sup>

Se ha incluido en este trabajo debido a la muy reciente publicación en diciembre de 1997 de un trabajo<sup>123</sup> realizado en el Japón en el que se evaluó la efectividad del limaprost, un derivado de la PGE<sub>1</sub>, de administración oral y su comparación con el Gosyajinki-gan, un preparado de hierbas medicinales chinas. Se incluyeron 50 pacientes con DSE ligera que tuviesen respuesta eréctil con inyección intracavernosa de 20 µg de PGE<sub>1</sub> y se les administró 30 mg del limaprost 3 veces al día a 25 pacientes y 7.5 g 3 veces al día del preparado de plantas a otro grupo de 25 pacientes por 8 semanas consecutivas, evaluándose la respuesta por la capacidad de penetración vaginal, un cuestionario sobre la función eréctil y mediciones de la TPN. Se obtuvo una respuesta favorable determinada por el logro de la penetración vaginal en 11 de 24 pacientes que cumplieron el ciclo completo de tratamiento con el prostanolide y sólo en 4 de 24 que recibieron la preparación de hierbas, aunque ninguno de los que respondieron en los dos grupos tuvo una erección completa. Sólo se reportó como efecto adverso el rubor facial en uno de los pacientes que tomó el limaprost y se observó un incremento significativo en la TPN en el grupo que tomó el limaprost en comparación con el otro grupo.

### Hormonas

Los andrógenos han sido largamente suministrados en el tratamiento de la impotencia aun en casos de función gonadal normal, con la esperanza de lograr un incremento de la libido y facilitar la acción de las vías neuroendocrinas centrales de la erección,<sup>124</sup> a pesar de lo cual hay una gran ausencia de estudios que documenten su efectividad en grandes poblaciones.

El hallazgo del hipogonadismo bien documentado entre hombres con DSE es muy infrecuente.<sup>125</sup> Su hallazgo es asiduamente tratado con la administración de esteroides andrógenos externos y en muchos casos a pesar del logro de niveles supranormales de testosterona sérica total, sólo se logra una mejoría marginal de la libido, pero muy escasa en la frecuencia o la calidad de los episodios eréctiles.<sup>126</sup>

Existen múltiples preocupaciones respecto a la administración de la testosterona a adultos añosos que incluyen:<sup>127</sup>

1. Cambios en el metabolismo óseo.
2. Incremento de la eritropoyesis.<sup>128</sup>
3. Masa corporal magra.<sup>129</sup>
4. Cambios en el perfil lipídico. Las evidencias actuales al respecto son controversiales aún. Algunos investigadores sugieren efectos beneficiosos,<sup>130-133</sup> mientras que Asschemen reportó una disminución de la fracción HDL-Colesterol. Otro autor<sup>134</sup> reportó las correlaciones entre la testosterona y el grado de enfermedad arterial coronaria y entre la testosterona y otros factores de riesgo para el infarto de miocardio, que hacen pensar en la posibilidad de que la hipotestosteronemia pudiese ser un factor de riesgo para la ateroesclerosis coronaria.
5. Crecimiento del volumen prostático y elevación de los niveles del antígeno prostático específico (PSA).<sup>135</sup> En un estudio reciente<sup>136</sup> no se mostró un incremento significativo del tamaño prostático o del volumen urinario residual, pero hubo un incremento significativo de los niveles del PSA. En otro trabajo,<sup>137</sup> se encontró un incremento significativo del volumen glandular, pero no cambios en los niveles séricos de PSA. Otra investigación realizada por Franchi,<sup>138</sup> reportó la ausencia de incremento de la próstata o deterioro de los síntomas urinarios. Tampoco Holmang<sup>139</sup> encontró crecimiento significativo en el PSA sérico, pero sí un modesto (12%) pero significativo incremento en el tamaño prostático, mientras que Gooren<sup>140</sup> documentó una ligera reducción en el flujo urinario sin incremento en el tamaño prostático ni evidencia de desarrollo de cáncer. Behre<sup>141</sup> en su estudio concluyó que el tratamiento con testosterona en pacientes hipogonádicos trae como resultado un volumen prostático y niveles séricos de PSA comparables a los hombres normales de la misma edad, por lo cual el crecimiento prostático inducido por testosterona no debe privar al paciente hipogonádico del tratamiento sustitutivo con dicha hormona. Éste y otros estudios reafirman pero no son concluyentes respecto a la seguridad de este tratamiento respecto a la con-

ducta biológica de la glándula. Sin embargo, si está bien establecido que la testosterona favorece el crecimiento del adenocarcinoma de próstata y por lo tanto es una contraindicación absoluta en estos pacientes.

6. Cambios hepáticos. Los efectos potencialmente hepatotóxicos de la testosterona son la hepatitis colostática y el carcinoma hepatocelular y se restringen casi exclusivamente a los andrógenos orales 17-alquilados tales como la metiltestosterona y fluoxymesterona. El único andrógeno oral disponible actualmente que no es un esteroide 17-alquilado y por consiguiente libre de dicha hepatotoxicidad es el undecanoato, el cual al tener una absorción linfática requiere ser ingerido con comidas, permitiéndole evadir el primer paso hepático. Las presentaciones inyectables tampoco son hepatotóxicas.
7. La administración de esteroides androgénicos por los métodos actualmente disponibles pueden provocar la aparición de niveles supranormales de testosterona sérica, provocando una pronta supresión de la producción endógena de andrógenos mientras que las cantidades excesivas de testosterona exógena pueden aromatizarse a estradiol con efectos potencialmente desfavorables sobre la función sexual masculina.<sup>142</sup> También se producen alteraciones en las proteínas de transporte (globulinas de unión a hormonas sexuales), lo cual pudiese afectar al medio interno hormonal conduciendo a un desempeño sexual inapropiado (*Cuadro II*).

Los parches de testosterona constituyen un nuevo y reclamado concepto en el tratamiento del hipogonadismo masculino. Mc Clure reportó en 1991<sup>143</sup> una buena restauración de los niveles de testosterona y dihidrotestosterona, ausencia de hepatotoxicidad y de cambios lipídicos importantes. Como elemento en contra, tenemos que provocan niveles suprafisiológicos de dihidrotestosterona cuyas consecuencias permanecen desconocidas. También producen irritación de la piel.

## RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON TESTOSTERONA<sup>144</sup>

1. Los pacientes que reciben tratamiento hormonal suplementario con testosterona deben tener una indicación clara basada en la historia clínica, examen físico y niveles anormalmente bajos de testosterona en suero, ya sea su fracción total o preferiblemente la fracción libre, demostrados en dos o más ocasiones en muestras matutinas de sangre. No obstante ello, es posible que exista un estado hipogonádico cuando el nivel de testosterona sea normal bajo en presencia de niveles séricos elevados de LH.

### Cuadro II. Preparaciones disponibles de testosterona.

Inyectables:	• Cypionato de testosterona • Enantato de testosterona	Depo-testosterone cypionate Delatestryl	200-400 mg cada 3-4 sem 200-400 mg cada 4 sem
Orales:	• Fluoxymesterone • Metiltestosterona • Undecanoato de testosterona	Halotestin Metandren Andriol	5-20 mg diarios. 10-30 mg diarios 120-160 mg diarios
Transdérmicos:	• Parches de testosterona	Testoderm	6 mg diarios

2. Ningún paciente es demasiado viejo como para comenzar la terapéutica hormonal si la misma está claramente indicada. Los pacientes hipogonadicos usualmente requieren del tratamiento de por vida.
3. Aquellos pacientes en los que se sospeche hipogonadismo secundario no deben recibir tratamiento con testosterona hasta que no se haya terminado la investigación endocrinológica completamente.
4. Antes del inicio de la terapéutica con testosterona, todo paciente debe tener realizados un tacto rectal (TR) y una medición de los niveles séricos de PSA.
5. La hipertrrofia prostática benigna es una contraindicación relativa, pero no absoluta. Aquellos pacientes con muy pocos o sin síntomas urinarios obstructivos pudiesen ser tratados, pero no aquéllos con síntomas moderados o severos.
6. El tratamiento hormonal suplementario con testosterona puede provocar niveles elevados de estrógenos, por lo cual está contraindicado en hombres con cáncer de mama.
7. El cáncer prostático es una contraindicación absoluta, por lo cual aquellos pacientes sospechosos de tenerlo, ya sea por TR o mediciones séricas de PSA, deben ser profundamente investigados.
8. Las preparaciones recomendadas son las inyectables con bases lipofílicas y el undecanoato de testosterona por vía oral.
9. Los pacientes deben ser evaluados cada seis meses inicialmente con la toma de datos de la historia de respuesta, a la terapéutica o efectos adversos, particularmente aquéllos relacionados con la obstrucción urinaria baja, realización de un TR y mediciones de PSA si el paciente es mayor de 40 años de edad. Aquellos pacientes que permanezcan estables pueden ser seguidos anualmente, posteriormente.
10. Los niveles séricos de testosterona en los pacientes tratados fluctúan considerablemente, particularmente si la administración es intramuscular. Independientemente de dichos niveles, la respuesta clínica es la mejor guía para la dosis requerida.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Morales A, Heaton JPW, Johnston B, Adans M. Oral and topical treatment of erectile dysfunction. Present and future. *Impotence* 1995; 22(4): 879-886.
2. Gomella LG. Editor: Impotence- defining the role of minimally invasive therapy. *J Urol* 1996; 155: 147.
3. Eskew A, Nana-Sinkham P, Sabbagh M, Jarow JP. Patient outcome analysis of goal-directed therapy for impotence. *J Urol Part 2*. 1995; 153: 556. (Abstract) 367A.
4. Berger RE, Berger DM, Happe-Hartsell CA, Heiman JR. Couples: The "Art" of solving impotence problems. *AUA Update series* 1988; 7: 154. Lesson 20.
5. Buffum J. Pharmacosexology: The effects of drugs on sexual function. *J Psychoact Drugs* 1982; 14: 5-44.
6. Abel EL. Psychoactive drugs and sex. *Plenum Press*. New York. 1985.
7. Rosen RC, Ashton AK. Prosexual drugs: Empirical status of the "New Aphrodisiacs". *Archivos de Sexual Behaviour* 1993; 22(6): 521-543.
8. Rosen RC, Hall E. *Sexuality*. Random House, New York. 1984.
9. Flores CA. La impotencia en la Historia. En: *Patología y clínica de la impotencia sexual*. Ediciones Hormé. Buenos Aires. Editorial Paidos. SAICF 1978: 25-26.
10. Gallo JS. Impotencia. En: *El Folklor Médico de Cuba*. Etnología Editorial de Ciencias Sociales. La Habana 1987: 450-458.
11. Palevitz BA, Lewis R. Erectile dysfunction. Serious research for a serious problem. *The Scientist* 1998; 12(20): 1, 10-12.
12. Yat CT, Ying CH, Shin NL, Juei TC. Treatment effect of "Ryu-Wei-Ti-Huang-Wan" (a Chinese herbal prescription) on die sexual performance of male rats with streptozotocin-induced diabetes. *Urol Int* 1996; 57: 230-234.
13. Bruhl DE, Leslie CH. Afrodex: Double blind test in impotence. *Med Rec Ann* 1963; 56: 22.
14. Margolis R, Leslie CH. Review of studies on a mixture of nux vomica, Yohimbine and methyl testosterone in the treatment of impotence. *Curr Ther Res* 1966; 8: 280.
15. Miller WW Jr. Afrodex in the treatment of male impotence: A double blind, cross over study. *Curr Ther Res* 1968; 10: 354.
16. Sobotka JJ. An evaluation of Afrodex in the management of male impotence: a double blind crossover study. *Curr Iber Res* 1969; 11: 87.
17. Margoliss R, Sangree H, Prieto P, Stein L, Chim S. Clinical studies on the use of Afrodex in the treatment of impotence: statistical summary of 4,000 cases. *Curr Ther Res* 1969; 9: 213.
18. Margolis R, Prieto P, Stein L, Chim S. Statistical summary of 10,000 male cases using Afrodex in treatment of impotence. *Curr Ther Res* 1971; 13: 616.
19. Nickerson M, Collier B. Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th ed. Edited by Goodman and Gilman. New York: Mac Millan Publishing Co., Inc, 1975; 26: 533-564.

20. Morales A, Surridge DHC, Marshall PG, Fenemore J. Nonhormonal pharmacological treatment of organic impotence. *J Urol* 1982; Vol 128.
21. Heaton JPW, Adams MA, Morales A. A therapeutic taxonomy of treatments for erectile dysfunction: an evolutionary imperative. *Int J of Imp Res* 1997; 9(3): 115-121.
22. Heaton JPW. Neural and pharmacological determinants of erection. *Int J of Imp Res* 1998; 10(2): S34-S39.
23. Saenz de Tejada I, Cuevas P, Cuevas B, Fernández A, Schroeder J, Shelekin T, Letts G, Garvey D. S-Nitrosylated alpha blockers as potential drugs for the treatment of impotence: Biological activity of NMI-187 and NMI-221. *Int J of Imp Res* 8. (3).: VII World Meeting on Impotence. (Abstracts). 1996; 103: A-16.
24. Pfaus JG, Phillips AG. Differential effects of dopamine receptor antagonists in sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology* 1989; 98: 363-368.
25. Tennent G, Bancroft J, Cass J. The control of deviant sexual behavior by drugs: A double blind controlled study on Benperidol, Chlorpromazine and placebo. *Arch Sex Behav* 1974; 3: 261-271.
26. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 463-467.
27. Hyypia M, Rinne UK, Sonninen V. The activating effect of L-Dopa treatment on sexual functions and its experimental background. *Acta Neurol Scand* 1970; 46(Suppl 43): 223-224.
28. Bowers MB, Van Woert M, Davis L. Sexual behavior during L-Dopa treatment for Parkinsonism. *Am J Psychiat* 1970; 127: 1691-1693.
29. Angrist B, Gershon B. Clinical effects of amphetamine, and aggression. *Comprehen. Psychiat* 1976; 17: 715-722.
30. Brow E, Brown GM, Kofman O, Quarrington B. Sexual function and affect in Parkinson men treated with L-Dopa. *Am J Psychiat* 1978; 135: 1552-1555.
31. Benkert O, Crombach G, Kockott G. Effect of L-Dopa on sexually impotent patients. *Psychopharmacologia* 1972; 23: 91-95.
32. Jeanty P, Van den Kerchove M, Lowental A, De Bruyne H. Pergolide therapy in Parkinson's disease. *J Neurol* 1984; 231: 148-152.
33. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, Goetz CG, Klawans HL, Thiessen B. Hypersensitivity with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 375-383.
34. Lal S, Ackman D, Tharundayil JX, Kiely ME, Etienne P. Effects of apomorphine, a dopamine receptor agonist, on penile tumescence in normal subjects. *Prog Neurol Psychopharmacol Biol Psychiat* 1984; 8: 695-699.
35. Danjou P, Alexandre L, Warot D, Lacomblez L, Puech AJ. Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 733-739.
36. Seagraves RT, Bari M, Seagraves K, Spirmak P. Effect of apomorphine on penile tumescence in men with psychogenic impotence. *J Urol* 1991.
37. Lal S, Laryea E, Tharundayil JX, Vasavan NNP, Negrette J, Ackman D, Blundell P, Cardiner R. Apomorphine induced penile tumescence in impotent patients-preliminary findings. *Prog Neurol Psychopharmacol Biol Psychiat* 1987; 11: 235-242.
38. Lal S, Tesfaye Y, Tharundayil JX, Thompson TR, Kiely MF, Vasavan NP, Grassino A, Dubrosky B. Apomorphine: Clinical studies on erectile impotence and yawning. *Prog Neurol Psychopharmacol Biol Psychiat* 1989; 13: 329-339.
39. Heaton JPW, Morales A, Adams M. Resolution of erectile failure after oral treatment with apomorphine. *Urology* 1995; 45: 200-203.
40. Freed E. Increased sexual function with nomifensine. *Med J Austral* 1983; 1: 551.
41. Crenshaw TL, Goldberg JP, Stern WC. Pharmacologic modification of psychosexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1987; 13: 239-253.
42. Leonard M, Nickel JC, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 1989; 142: 992-995.
43. Weiner N. Drogas que bloquean los nervios y receptores adrenérgicos. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. T1. p: 197. Alfred Goodman Gilman, Louis Goodman, y Alfred Gilman. Edición Revolucionaria. Tomada de la sexta edición. 1980.
44. Scatton B, Dedek J. Antidopaminergic properties of Yohimbine. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 494-499.
45. Clark JT, Smith ER, Davidson JM. Enhancement of sexual motivation in male rats by Yohimbine. *Science* 1984; 224: 847-849.
46. Clark JT, Smith ER, Davidson JM. Evidence for the modulation of sexual behaviour by alpha-adrenoceptors in male rats. *Neuroendocrinology* 1985; 41: 36-43.
47. Strauss EB. Impotence from the psychiatric standpoint. *Brit Med J* 1950; 1: 697.
48. Leslie CH, Bruhl DE. An effective anti-impotence agent: statistical, evaluation of 1,000 reported cases. *Memphis Mid South Med J* 1963; 38: 379.
49. Walpowitz A, Barnard CN. Impotence after heart transplantation. *Letter S Afr Med J* 1978; 53: 693.
50. Bastian HP, Müller J. Yohimbine bei erektiler Dysfunktion. *Therapiewoche* 1991; 41: 603.
51. Jacobson FM. Fluoxetine induced sexual dysfunction and an open trial of Yohimbine. *J Clin Psych* 1992; 53: 119.
52. Singh AN, Surlock H, Catalan J. Paroxetine induced erectile dysfunction successfully treated with Yohimbine. *J Serotonine Res* 1995; 4: 283.
53. Dean KL, Benson RC, Bilhartz DL, Minich PJ, Furlow WL. A randomized crossover study using Yohimbine and Isoxsuprime versus Pentoxifylline in the management of Vasculogenic impotence. *J Urol* 1996; 155: 144-146.
54. Sonda LP, Mazo R, Chancellor MB. The role of Yohimbine for the treatment of erectile impotence. *J Sex Marital Ther* 1990; 16: 15-22.
55. Telöken C, Rhoden EL, Sogari P, Dambros M, Vargas SCA. Therapeutic effects of high dose Yohimbine hydrochloride on organic erectile dysfunction. *The J of Urol* 1998; 159: 122-124.
56. Morales A, Condra M, Owen JA, Surridge DHC, Fenemore J, Harris C. Is Yohimbine effective in the treatment of organic impotence? Results of a controlled trial. *J Urol* 1987; 137: 1168-1172.
57. Reid K, Surridge DH, Morales A. Double-blind trial of Yohimbine in the treatment of psychogenic impotence. *Lancet* 1987; 2: 42-43.
58. Riley AJ, Goodman R, Kellet JM, Orr R. Double-blind trial of Yohimbine hydrochloride in the treatment of erection inadequacy. *Sex Marital Ther* 1989; 4: 17.
59. Susset JG, Tessier CD, Wincze J, Bansal S, Malhotra C, Schwacha G. Effect of Yohimbine hydrochloride on erectile impotence. A double-blind study. *J Urol* 1989; 141: 1360-1363.
60. Mann K, Klinger T, Noe S, Rösckle, Müller S, Benkeir O. Effects of Yohimbine on sexual experiences and nocturnal penile tumescence and rigidity in erectile dysfunction. *Arch Sex Behav* 1996; 25: 1.
61. Vogt HJ, Drandl P, Kockott G, Schmitz JR, Wiegand MH, Schadrack H, Glerend M. Double blind, placebo-controlled safety and efficacy trial with Yohimbine hydrochloride in the

- treatment of nonorganic erectile dysfunction. *Int J of Imp Res* 1997; 9(3): 155-161.
62. Rowland DL, Kallan K, Slob K. Yohimbine, erectile dysfunction, and sexual response in man. *Arch Sex Behavior* 1997; 26: 49.
  63. Kunelius P, Hakkinen J, Lukkarinen O. Is high dose Yohimbine hydrochloride effective in the treatment of mixed-type impotence? A prospective, randomized, controlled double-blind crossover study. *Urology* 1997; 49(3): 441-444.
  64. Carey MP, Jonhson BT. Effectiveness of Yohimbine in the treatment of erectile disorder: four meta-analytic integrations. *Arch Sex Behav* 1996; 25: 341.
  65. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The J of Urology* 1998; 159: 433-436.
  66. Morales A, Surridge DHC, Marshall PG. Yohimbine for treatment of impotence in diabetes. *New Engl J Med* 1981; 305: 1221.
  67. Montorsi F, Strambi LF, Guazzoni G. Effect of Yohimbine- Trazodone in psychogenic impotence: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 1994; 44: 732-736.
  68. Gwinup G. Oral Phentolamine in non-specific erectile insufficiency. *Ann Intern Med* 1988; 109: 162-163.
  69. Zorgniotti AW. "On demand" oral drugs for erection on impotent men. *J Urol* 1993; 147: 308A.
  70. Wagner G, Lacy S, Lewis R. Buccal Phentolamine. A pilot trial for male erectile dysfunction at three separate clinics. *Int J Imp Res* 1994; (Suppl. 1): D78.
  71. Becker AJ, Stief CG, Machtens S, Schultheiss D, Hartman U, Truss C. Oral Phentolamine as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 159(4): 1214-1215.
  72. García-Reboll L, Mulhall JP, Goldstein I. Drugs for the treatment of impotence. *Drugs & Aging* 1997; 11(2): 140-151.
  73. Saenz de Tejada I, Ware JC, Blanco R. Pathophysiology of prolonged penile erection associated with Trazodone use. *J Urol* 1991; 165: 60-63.
  74. Scher M, Krieger J, Jurgen S. Trazodone and priapism. *Am J Psychiatr* 1983; 140: 1362-1363.
  75. Warner MD, Peabody CA, Whiteford HA. Trazodone and Priapism. *J Clin Psychiatr* 1987; 48: 244-245.
  76. Pescadri E, Engelma JC, Davis G. Priapism of the clitoris: A case report following Trazodone use. *J Urol* 1993; 149: 1557-1559.
  77. Gartrell N. Increased libido in women receiving Trazodone. *Am J Psychiatr* 1988; 143: 781-782.
  78. Sullivan G. Increased libido in three men treated with Trazodone. *J Clin Psychiatr* 1988; 49: 202-203.
  79. Ware JC, Pittard JT, Nadig PW, Morrison JL, Quinn JB. Trazodone: Its effects on nocturnal penile tumescence. *Sleep Res* 1987; 16: 157.
  80. Ware JC, Rose V, Mc Brayer R. The effects of Nefazodone, Trazodone, Buspirone and placebo on sleep and sleep related penile erections (NPT) in normal subjects. *Sleep Res* 1991; 20: 91.
  81. Othmer E, Othmer SC. Effect of Buspirone on sexual dysfunction in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatr* 1987: 48.
  82. Chiang PH, Tsai EM, Chiang CP. The role of Trazodone in the treatment of erectile dysfunction. *Kao Hsiung I Hsuen Tsa Chin* 1994; 10: 287-294.
  83. Kurt U, Ozkarde SH, Altug U. The efficacy of anti serotonergic agents in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 1994; 152: 407-409.
  84. Meinhardt W, Schmitz PIM, Kropman RF, de la Fuente RB, Nijeholt AABLA, Zwartendijk J. Trazodone, a double blind trial for treatment of erectile dysfunction. *Int J of Imp Res* 1997; 9(3): 163-165.
  85. Abber JC, Lue TF, Luo J. Priapism, induced by Chlorpromazine and Trazodone: Mechanism of action. *J Urol* 1987; 137: 1039-1042.
  86. Stevenson RWD, Solyom L. The aphrodisiac effect of Fenfluramine: Two case reports of a possible side effect to the use. *J Clin Psychiatr* 1990; 10: 69-71.
  87. Hsu JH, Shen WW. Male sexual side effects associated with antidepressants: a descriptive clinical study of 32 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25(2): 191-201.
  88. Mc Lean JD, Forsythe RG, Kapkin IA. Unusual side effects of Clomipramine associated with yawning. *Can J Psychiatr* 1983; 28: 569-570.
  89. Kline MD. Fluoxetine and anorgasmia. *Am J Psychiatr* 1989; 146: 804-805.
  90. Modell JG. Repeated observations of yawning, clitoral engorgement, and orgasm associated with Fluoxetine administration. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 63-65.
  91. Ellison JM. Exercise induced orgasms associated with Fluoxetine treatment of depression. *J Clin Psychiatr* 1996; 57(12): 596-597.
  92. Herman JB, Brotman AW, Pollack MH, Falk WE, Biederman J, Rosenbaum JF. Fluoxetine-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatr* 1990; 51: 25-27.
  93. Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, Lelliott PT. Anorgasmia from Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. A controlled trial. *Br J Psychiatr* 1987; 151: 107-112.
  94. Bitran D, Hull EM. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1987; 11: 365-389.
  95. Gross MD. Reversal by bethanecol of sexual dysfunction caused by anticholinergic antidepressants. *Am J Psychiatr* 1982; 139: 1193-1194.
  96. Yager J. Bethanecol chloride can reverse erectile and ejaculatory dysfunction induced by tricyclic antidepressants and Mazindol. Case report. *J Clin Psychiatr* 1986; 47: 210-211.
  97. Sorscher SM, Dilsaver SC. Antidepressant induced sexual dysfunction in men: Due to cholinergic blockade? *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 53-55.
  98. Seagraves RT. Reversal by Bethanecol of Imipramine-induced ejaculatory dysfunction. *Am J Psychiatr* 1987; 144: 1243-1244.
  99. Boolell M, Gepi-Attee, Gingell JC, Allen MJ. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol* 1986; 78: 257-261.
  100. Gingell C, Jardin A, Giuliano FA, Olsson AM, Dinsmore WW, Osterloh IH. The efficacy of Sildenafil (Viagra), a new oral treatment for erectile dysfunction, demonstrated by four different methods in a double-blind placebo-controlled, multinational clinical trial. (Abstract). *Eur Urol* 1996; 30 (Suppl 2): 353.
  101. Eardley I, Morgan R, Dinsmore WW, Pearson J, Wulff M, Boolell M. Evaluation of the efficacy of Sildenafil (Pfizer UK-92, 480), a new oral treatment for erectile dysfunction (MED) in a double-blind, placebo controlled study. (Abstract). *Eur Urol* 1996; 30 (Suppl 2): 355.
  102. Buvat JS, Gingell CJ, Jardin A, Olsson AM, Dinsmore WW, Kirkpatrick J. Sildenafil (Viagra), an oral treatment for erectile dysfunction: a 1-year open-label, extension study. (Abstract 793). *J Urol* 1997; 157 (Suppl): 204.
  103. Derry F, Gardner BP, Glass C, Fraser M, Dinsmore WW, Muirhead G. Sildenafil (Viagra): a double-blind, placebo-controlled, single dose, two-way cross-over study in men with erectile dysfunction caused by traumatic spinal cord injury. (Abstract 702). *J Urol* 1997; 157 (Suppl): 181.
  104. Lue TF. Sildenafil Study Group: A study of Sildenafil (Viagra), a new oral agent for the treatment of male erectile dysfunction. (Abstract 701). *J Urol* 1997; 157 (Suppl): 181.

105. Derry F, Glass C, Dinsmore WW, Fraser M, Gardner BP, Mayton M. Sildenafil (Viagra): an oral treatment for men with erectile dysfunction caused by traumatic spinal cord injury- a 28 day, double-blind, placebo-controlled, parallel-group dose-response study. (Abstract). *Neurology* 1997; 48 (Suppl 2): 215.
106. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA, for the Sildenafil Study Group: Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New Engl J Med* 1998; 338(20): 1397-1404.
107. Marshall KG. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New Engl J Med* 1998; 339(10): 701.
108. Steers WD. Sildenafil study group. Meta-analysis of the efficacy of Sildenafil (Viagra) in the treatment of severe erectile dysfunction. (Abstract). *J Urol* 1998; 159: (Suppl) 238.
109. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead G, Naylor AM. An orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8: 47-52.
110. Shah PK. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New Engl J Med* 1998; 339(10): 699.
111. Saldana MJ, Villaran C, Alhalel B. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New Engl J Med* 1998; 339(10): 700-700.
112. Little NLW, Park GT, Patton HM. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New Engl J Med* 1998; 339(10): 700-700.
113. Muller JE, Mittleman A, Maclare M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275: 1405-1409.
114. Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, Pines A. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 835-837.
115. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral Sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impotence Res* 1998; 10: 69-74.
116. Boolell M, Pearson J, Gingell JC, Gepi-Attee S, Wareham K, Price D. Sildenafil study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 821-825.
117. Buvat J, Gingell CJ, Jardin A, Olsson AM, Dinsmore WW, Kirkpatrick J, Mayton MC, Orr M, Osterloh IH. The multicentric study group. Sildenafil (Viagra™), an oral treatment for erectile dysfunction: A 1-year, open label extension study. *J Urol* 1997; 157(4) (Suppl.): 204. (Abstract) 793.
118. Gardner BP, Mandeville S, Glass C, Fraser M, Dinsmore WW, Muirhead G, Mayton MC, Orr M. Sildenafil (Viagra™): A double blind, placebo-controlled, single dose, two-way crossover study in men with erectile dysfunction caused by traumatic spinal cord injury. *J Urol* 1997; 157. (4). (Suppl): 181 (Abstract) 702.
119. Prasad K, Elsherif A. Priapism following ingestion of Papaverine tablets. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1996; 30 (6): 515-516.
120. Zorgnotti AW, Lizza AF. Effect of large doses of nitric oxide precursor L-arginine on erectile failure. *Int J of Imp Res* 1994; 6: 33-34.
121. Ishii N, Watanabe H, Irisawa M, Kikuchi Y, Kawamura S, Suzuki K, Chiba R, Tokiwa M, Shirai M. Studies on male sexual impotence. Report 18 therapeutic trial with prostaglandin E<sub>1</sub> for organic impotence. *Jpn J Urol* 1986; 77: 954-957.
122. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, Norwood PC, Peterson CA, Shasigh R, Tam PY, Place VA, Gesundheit N. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral Alprostadil. *The New Engl J of Med* 1997; 336(1): 1-7.
123. Sato Y, Horita H, Adachi H, Suzuki N, Tanda H, Kumamoto Y, Tsukamoto T. Effect of oral administration of prostaglandin E<sub>1</sub> on erectile dysfunction. *British J of Urol* 1997; 80(5): 772-775.
124. O'Carroll R, Bancroft J. Testosterone therapy for low sexual interest and erectile dysfunction in men: a controlled study. *Brit J Psychiat* 1984; 145: 146.
125. Nickel JC, Morales A, Condra M, Fenemore J, Surridge DHC. Endocrine dysfunction in impotence: incidence, significance and cost-effective screening. *J Urol* 1984; 132: 40.
126. Morales A, Johnston B, Heaton JWP, Clark A. Oral androgens in the treatment of hypogonadal impotent men. *J Urol* 1994; 152: 1115-1118.
127. Morales A, Johnston B, Heaton JPW, Lundie M. Testosterone, supplementation for hypogonadal impotence: assessment of biochemical measures and therapeutic outcomes. *J Urol* 157: 849-854.
128. Shahidi NT. Androgens and erythropoiesis. *New Engl J Med* 1973; 289: 72.
129. Griggs RC, Kingston W, Josefowicz RF, Herr BE, Forbes G, Halliday D. Effect of testosterone on muscle and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* 1989; 66: 498.
130. Tenover JS. Androgen administration to aging men. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1994; 23: 877.
131. Friedl KE, Hannan CJ, Jones Jr RE, Plymate SR. High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metab Clin Exp* 1990; 39: 69.
132. Marin P, Holmäng S, Jönsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, Lindstedt G, Björntorp P. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle age obese men. *Int J Obesity* 1993; 16: 991.
133. Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Intern Med* 1992; 117: 807.
134. Phillips GB. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 701-705.
135. Vermeulen A. Androgens in the aging male. *J Clin Endocr Metab* 1991; 73: 221.
136. Tenover JS. Effect of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocr Metab* 1992; 75: 1092.
137. Marin P, Holmäng S, Gustafsson C. Androgen treatment of abdominally obese men. *Obesity Res* 1993; 1: 245.
138. Franchi F, Luisi M, Kicovic PM. Long term study of testosterone undecanoate in hypogonadal males. *Int J Androl* 1978; 1: 270.
139. Behre HM. Prostate volume in testosterone treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrin* 1994; 40: 341-349.
140. Gooren LJ. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212.
141. Holmäng S. Effect of long term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate specific antigen concentration in eugonadal middle aged men. *Prostate* 1993; 23: 99-106.
142. Nankin HR, Lin T, Osterman J. Chronic testosterone cypionate therapy in men with secondary impotence. *Fertil Steril* 1986; 46: 300.
143. Mc Clure RD, Oses R, Ernest ML. Hypogonadal impotence treated by transdermal testosterone. *Urology* 1991; 37: 224.
144. Morales A, Bain J, Ruijs A, Chapdelaine A, Tremblay RR. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy. *Int J of Imp Res* 1996; 8: 95-97.