

Artigos Internacionais

Enfoque actual de la Disfunción Eréctil

José M^a Pomerol

Co-director del Instituto de Andrología y Medicina Sexual (IANDROMS)
Barcelona, España

Resumen

La disfunción eréctil (DE) tiene una alta prevalencia fundamentalmente en las últimas décadas de la vida y se halla relacionada con una gran cantidad de factores como los trastornos psicológicos, las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo (hiperlipidemia, tabaco, obesidad, etc.), la diabetes, trastornos neurológicos y hormonales, así como con gran cantidad de tratamientos médicos y quirúrgicos. El diagnóstico de la DE se basa fundamentalmente en la anamnesis, exploración física y la determinación analítica. En determinados casos es preciso realizar estudios de objetivación de la erección (inyección intracavernosa de fármacos vasodilatadores, registro de erecciones nocturnas), estudios vasculares (ecoDoppler) y valoración psicológica con el objetivo de poder realizar un tratamiento etiológico. Si este no es posible o fracasa, debe indicarse el tratamiento sintomático de primer nivel con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (I PDE5). El sildenafil, el tadalafil y el vardenafil han demostrado en los ensayos clínicos y en la práctica clínica ser eficaces y seguros, debiéndose conocer sus características farmacológicas para aplicar el más adecuado para cada paciente. El tratamiento sintomático de segundo nivel lo constituye la inyección intracavernosa de fármacos vasodilatadores y los mecanismos de erección por vacío. El implante de una prótesis peneana constituye la última alternativa terapéutica.

En el proceso diagnóstico y terapéutico no puede obviarse que la DE puede ser un primer síntoma de un proceso cardiovascular que debe intentar detectarse y establecer las medidas necesarias (control de las enfermedades, dieta, ejercicio físico, eliminación de tóxicos, etc.) para evitar su progresión.

Correspondència:

José M^a Pomerol
Instituto de Andrología y
Medicina Sexual
Escorial 171
080024 Barcelona
jmpomerol@hotmail.com
España

Introducción

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad persistente o recurrente para conseguir o mantener una erección suficiente para permitir una relación sexual satisfactoria. De acuerdo a diferentes criterios de valoración, la DE afecta entre el 10 y el 70% de hombres (1-3), con una clara tendencia a incrementarse debido a la mayor longevidad del hombre y a una mejora de la calidad de vida (4). La DE es más prevalente en las

últimas décadas de la vida, aunque, de manera preocupante, cada vez afecta a hombres más jóvenes por factores fundamentalmente psicógenos y ligados al estilo actual de vida.

Desde la perspectiva clínica la DE puede dividirse en 5 grados: 1. ausencia absoluta de erección, 2. sólo tumescencia, 3. rigidez peneana incompleta que no permite la penetración, 4. rigidez peneana incompleta que permite la penetración y 5. rigidez peneana completa o incompleta que se pierde antes o después de realizar la penetración.

La erección es un fenómeno psiconeurovascular, con mediación hormonal, de una altísima complejidad al depender de una gran cantidad de factores tanto a nivel peneano (vasculares, neurológicos, morfológicos), como testicular (hormonales), medular (neurológicos) y cerebral (psíquicos), así como otros que todavía no son bien conocidos en la actualidad. Estas características condicionan que la función eréctil pueda verse fácilmente alterada por una gran cantidad de condiciones actuando a uno o mas niveles.

Factores etiológicos

Las causas mas frecuentes de DE son las psicógenas (psicopatías, mala relación de pareja, problemas laborales o sociales, malas experiencias previas, falsas creencias, desconocimiento sexual, etc.), las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo (tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad, etc.), la diabetes, las prostáticas, la depresión, así como muchos de los tratamientos médicos y quirúrgicos que se aplican para resolverlas (1-3, 5, 6). La DE es un factor presente en muchos pacientes que padecen el síndrome metabólico caracterizado por HTA, dislipemia, obesidad y resistencia a la insulina.

Existen ya suficientes evidencias sobre la DE como síntoma inicial de patologías cardiovasculares (7, 8), por lo que el urólogo debe jugar un papel activo en su estudio y prevención. La DE y las enfermedades cardiovasculares comparten los mismos factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis (1, 6, 9), por lo que determinadas DE deben ser consideradas como una auténtica enfermedad vascular (10). Además, las patologías cardiovasculares son frecuentes en los pacientes con DE y esta se halla presente en muchas enfermedades cardiovasculares (1, 11). La DE y las enfermedades vasculares comparten la misma patogenia a través de la vía del óxido nítrico, conduciendo a la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio y a las posteriores anomalías estructurales vasculares (12).

Metodología diagnóstica

El estudio de la DE debe iniciarse con una detallada historia clínica, dado que sigue siendo el instrumento diagnóstico fundamental. Debe recoger datos sobre las características de la DE (inicio, presentación, evolución, circunstancias, tipo, posibilidad de penetración, erecciones involuntarias), sobre otros aspectos de la esfera

sexual (deseo sexual, eyaculación y orgasmo), sobre la relación de pareja y posibles problemas sexuales de la misma, así como el grado de afectación, las necesidades sexuales y las expectativas del paciente. Los antecedentes patológicos deben recoger todos los procesos médicos, psicológicos y terapéuticos que hayan podido afectar a la erección (tablas 1 y 2).

Como complemento de la historia clínica, pueden utilizarse cuestionarios como el Índice Internacional de la Función Eréctil (IIEF) con el fin de valorar la gravedad de la DE y facilitar el seguimiento (13).

La exploración física debe tener en cuenta los datos antropométricos, la presencia de ginecomastia, los caracteres sexuales secundarios, la presencia de placas de fibrosis en el pene y otras alteraciones, la disminución de tamaño o consistencia de los testículos y las características de la próstata. De igual importancia es la exploración neurológica (sensibilidad penoescrotal, reflejo bulbocavernoso) y vascular (tensión arterial, frecuencia cardíaca, pulsos periféricos).

Al final de la primera entrevista con el paciente debe quedar bien definido el tipo de problema, así como las necesidades y las expectativas del paciente.

La analítica sanguínea debe incluir como mínimo la glicemia basal, el perfil lipídico y la testosterona total o preferentemente libre, aparte de otras determinaciones de acuerdo a la información obtenida en la anamnesis.

La historia clínica ya puede establecer el origen del problema como puramente psicógeno (erección en determinadas circunstancias) u orgánico (ej: prostatectomía radical), teniendo en cuenta que el factor psicógeno esta presente en la mayoría de casos independientemente de su etiología. La presencia de determinadas patologías como la diabetes y la HTA no quiere decir que necesariamente éstas sean la causa de la DE y este es un error que se comete frecuentemente, escapándose el diagnóstico del auténtico factor etiológico (ej: psicopatía). Lamentablemente, en la actualidad todavía existe una gran limitación en las metodologías diagnósticas para conocer con absoluta seguridad el papel que juegan todos los factores presentes en el paciente con DE.

Desde la comercialización de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (I PDE5), se ha reducido la práctica de muchos de los estudios que se realizaban previamente, dada la eficacia de aquellos y la limitación de la terapéutica etiológica. A muchos pacientes ya se les puede indicar el tratamiento a partir de los datos obtenidos de la anamnesis, exploración física y estudio analítico. No obstante, sigue siendo importante poder identificar a los pacientes afectados de puros trastornos

Tabla 1 - Antecedentes personales

1. Diabetes
 - Insulino-dependiente
 - No insulino-dependiente
2. Otras enfermedades endocrinológicas
 - Hipogonadismo
 - Hiperprolactinemia
 - Hipo e hipertiroidismo
 - Hipo e hipercortisolismo
3. HTA y otras patologías cardiocirculatorias
4. Enfermedades y lesiones neurológicas
5. Insuficiencia renal y hepática
6. Patologías y cirugías peneanas
 - Enfermedad de la Peyronie
 - Incurvación congénita del pene
 - Traumatismos
 - Priapismo
 - Cirugías peneanas (amputación, tratamiento quirúrgico de la incurvación peneana, tratamiento quirúrgico del priapismo)
7. Patologías y cirugías urológicas
 - Hiperplasia benigna de la próstata
 - Cáncer de próstata
 - Uretritis
 - Enfermedades de transmisión sexual
 - Cirugía abierta o endoscópica de la hiperplasia benigna de próstata
 - Prostatectomía y cistoprostatectomía radical
 - Uretroplastia
 - Esfinterotomía
 - Uretrotomía interna
 - Trasplante renal
8. Patologías testiculares
 - Anorquia
 - Criptorquidia
 - Atrofia testicular
 - Traumatismos
9. Traumatismos pelvianos y perineales
10. Cirugía vascular
 - By-pass aortobifemoral
11. Cirugía digestiva
 - Amputación abdomino-perineal
 - Proctocolectomía
12. Neurocirugía
 - Simpatectomía lumbar
 - Laminectomía y resección de tumor medular
 - Cirugía hipofisaria
13. Radioterapia pélvica
14. Trastornos psicológicos
15. Otras patologías
 - Enfs infecciosas: brucelosis, TBS, SIDA, tripanosomiasis
 - Enfs. hematológicas: anemia de células falciformes, leucemia
 - Enfs. nutricionales: malnutrición protéica, deficiencia de Zn
 - Enfs. respiratorias: EPOC
 - Enfs sistémicas: arteriosclerosis, diabetes mellitus, HTA, esclerodermia, IRC, cirrosis hepática, hemocromatosis

Tabla 2 - Fármacos y tóxicos que pueden afectar la función eréctil

- Fármacos con acción hormonal
- Disminuyen o inhiben la acción de testosterona
- a) antiandrógenos
 - b) estrógenos
 - c) esteroides anabolizantes
 - d) espironolactona
 - e) ketoconazol
 - f) digoxina
 - g) clofibrato
 - h) cimetidina
 - i) fármacos hiperprolectamiantes
- Fármacos psicotrópicos
- Antipsicóticos y neurolépticos
- a) fenotiazinas
 - b) tioxantinas
 - c) tioridazinas
 - d) butirofenonas
 - e) haloperidol
- Antidepresivos
- a) tricíclicos
 - b) tetracíclicos
 - c) inhibidores de la MAO
- Fármacos antihipertensivos
- Simpaticolíticos
- a) clonidina
 - b) alfa metil dopa
 - c) reserpina
 - d) guanetidina
- Bloqueantes beta adrenérgicos
- a) propranolol
 - b) betapindol
 - c) atenolol
 - d) metoprolol
- Diuréticos
- a) tiazídicos
 - b) espironolactona
 - c) antialdosterónicos
- Drogas sociales de abuso potencial
- a) alcohol
 - b) nicotina
 - c) anfetaminas
 - d) barbitúricos
 - e) narcóticos
 - f) cannabis
 - g) cocaína
 - h) opiáceos

psicógenos u hormonales para poderles ofrecer una terapia dirigida y con posibilidades de éxito.

En casos de duda, y fundamentalmente en pacientes jóvenes, puede estar todavía indicada la inyección intracavernosa de fármacos vasodilatadores como la PGEI y

el registro de erecciones nocturnas (número y calidad de episodios de erección) con el Rigiscan[®] u otra metodología.

El estudio EcoDoppler color con inyección intracavernosa de fármacos vasodilatadores permite determinar alteraciones del aporte arterial cuando la velocidad sistólica máxima es inferior a 30 cm/seg e intuir fallos corporovenooclusivos cuando la velocidad diastólica final es inferior a 4 cm/seg.

La arteriografía pudenda sólo está indicada en pacientes jóvenes que han sufrido traumatismos vasculares peneanos subsidiarios de una cirugía de revascularización (14).

De igual modo, la cavernosometría / cavernosografía en la actualidad sólo sería aconsejable en pacientes jóvenes con fallo del mecanismo cóporovenooclusivo que se pudieran beneficiar de la ligadura de la vena dorsal profunda del pene.

Los estudios neurológicos tienen poco valor clínico dada su escasa fiabilidad.

Enfoque Terapéutico

El tratamiento de la DE debe considerar la totalidad de factores que concurren en cada paciente: etiología del proceso, enfermedades asociadas, relación de pareja, contraindicaciones y riesgos de las diferentes terapias, expectativas del paciente, etc.

Medidas generales

Los consejos de salud general y de conducta sexual deben complementar cualquier tratamiento. Fundamentalmente en aquellos casos de DE de etiología vascular con presencia de factores de riesgo es aconsejable intentar detectar y prevenir cardiopatías, aconsejando estudios específicos (test de esfuerzo, ECG), un buen control de las patologías presentes (diabetes, HTA, hipercolesterolemia, etc.) y hábitos saludables (eliminar tabaco y alcohol, perder peso, dieta sana, ejercicio físico, etc.).

Tratamiento específico

La preferencia debe tener siempre los tratamientos específicos. Estos se limitan a la psicoterapia, al tratamiento hormonal (terapia sustitutiva tópica con gel de testosterona o undecanoato de testosterona intramuscular) y a la cirugía en pacientes jóvenes con traumatismos vasculares o con fallos congénitos del mecanismo cóporovenooclusivo. Las técnicas más practicadas en la actualidad son la revascularización microquirúrgica de la

arteria dorsal peneana y la arterialización de la vena dorsal profunda, ambas con la arteria epigástrica inferior (15). En los fallos venosos del mecanismo cóporovenooclusivo puede estar indicada la ligadura de la vena dorsal profunda peneana y todas sus colaterales.

Tratamiento sintomático

Cuando el tratamiento etiológico no es posible o fracasa, deben indicarse los tratamientos sintomáticos de primer (I PDE5) o de segundo nivel (terapia intracavernosa, test de vacuum) que se administran generalmente a demanda.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

El óxido nítrico (ON) liberado por los nervios no adrenérgicos no colinérgicos y por el endotelio del tejido cavernoso como respuesta al estímulo sexual penetra por difusión en la célula muscular lisa y se une a la enzima guanilato ciclasa, que a su vez estimula la conversión del guanosín-5"-trifosfato (GTP) a guanosín 3',5' monofosfato cíclico (GMPc). La acumulación de GMPc en la célula lleva a una cascada de sucesos a nivel intracelular (fosforilización proteica, modulación de enzimas, canales iónicos, proteínas contráctiles a través de la activación de la proteína quinasa G) cuyo resultado final es la disminución del calcio libre, lo que induce la relajación de la musculatura trabecular y la entrada de sangre al interior de los cuerpos cavernosos. Tras ejercer su acción, el GMPc es inactivado por fosfodiesterasas (PDE) a GMP, un metabolito biológicamente inactivo. Hasta la actualidad se conocen 11 grupos de PDE, diferenciadas en 21 subgrupos y 53 variantes. En el cuerpo cavernoso humano se encuentran fundamentalmente la PDE2, PDE3, PDE4 y PDE5, siendo la última la que tiene mayor afinidad por el GMPc. Los I PDE5 utilizados para el tratamiento de la DE son selectivos y son inhibidores competitivos de la PDE 5, potenciando el efecto relajante de la musculatura lisa del ON. Sólo son farmacológicamente activos cuando se activa la síntesis de GMPc. Dependiendo del grado de selectividad de los I PDE5, también pueden inhibirse otras PDE que se hallan en diferentes partes del organismo, siendo la causa de los posibles efectos adversos observados en estos fármacos (16,17).

En la actualidad se hallan comercializados el sildenafil (25, 50 y 100 mg), el tadalafil (10 y 20 mg) y el vardenafil (10 y 20 mg), con los que ya existe una larga experiencia tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. Las contraindicaciones fundamentales de los mismos son la administración de nitritos y las cardiopatías importantes en las que no sea aconsejable la

actividad sexual, la insuficiencia hepática grave y en el caso del sildenafil la retinitis pigmentaria. Deben tomarse precauciones en las cardiopatías menos graves, en la insuficiencia renal y hepática, así como en los pacientes tratados con inductores (rifampicina) e inhibidores (cimetidina, eritromicina, ketoconazol) del CYP 3A4, con inhibidores de la proteasa (ritonavir) y con bloqueantes alpha adrenérgicos.

Los 3 I PDE5 son eficaces en el 50 - 80% de pacientes, presentando una mejor respuesta en los casos psicológicos y neurológicos y peor en la diabetes y en la prostatectomía radical (18-20). La seguridad cardiovascular esta bien demostrada (21-24) y los efectos adversos, que oscilan entre el 20 y el 40%, son los debidos a la vasodilatación (rubor, cefalea, rinitis, etc.) y a la inhibición de otras PDE. Las alteraciones visuales y los dolores de espada, aunque poco frecuentes, pueden observarse en los pacientes tratados con sildenafil y tadalafil respectivamente. Estos efectos pueden disminuir o desaparecer con el tiempo y no acostumbran a ser motivo de abandono del tratamiento. A pesar de que los 3 fármacos pueden ser efectivos en menos de 30 min., cuando se ensayan por primera vez es aconsejable atender aproximadamente 1 hora en el caso del sildenafil y el vardenafil (es el que presenta mayor rapidez de acción), que preferentemente deben ser administrados con el estómago vacío, y 2-3 horas en el caso del tadalafil. Este último se diferencia de los otros dos, que tienen una efectividad de aproximadamente 4-5 horas, por su larga vida media, pudiendo ser efectivo por un periodo de hasta 36 horas (25). Debido a estas características farmacológicas no es aconsejable tomar más de un comprimido al día en el caso del sildenafil y vardenafil y más de uno cada 2 ó 3 días en el caso del tadalafil.

Hay estudios que demuestran el beneficio del tratamiento continuado con IPDE 5 en no respondedores al tratamiento a demanda, por su actividad constante sobre los mecanismos de la erección, incluidas las erecciones nocturnas (26,27).

Cada vez hay mas evidencias del beneficio sobre el endotelio del tratamiento crónico con IPDE5, por lo que podría hablarse del posible efecto terapéutico de los mismos.

La elección del fármaco y la pauta de administración dependen de las características de cada paciente y en la actualidad se acepta que los pacientes tengan la oportunidad de ensayar los 3 fármacos y escoger el más adecuado de acuerdo a la respuesta obtenida. Parte del éxito del tratamiento con I PDE5 se basa en dar unas instrucciones muy precisas al paciente y realizar un adecuado seguimiento.

Se pueden mejorar los resultados obtenidos con los I PDE5 realizando una terapia adjunta con testosterona, ya sea en forma de gel o de undecanoato, en aquellos pacientes que presentan unos valores bajos de testosterona (28).

Ante la contraindicación o la ineficacia del tratamiento médico oral, deben ensayarse otras alternativas terapéuticas como la inyección intracavernosa de fármacos vasodilatadores y los mecanismos de erección por vacío.

Inyección Intracavernosa

El fármaco más utilizado es la PGEI (relaja la musculatura lisa a través del AMPc, inhibe la liberación de noradrenalina) a dosis de entre 5 y 20 microgrs. Cuando la respuesta es insuficiente, puede ensayarse la asociación de PGEI (5 - 20 mcgr), papaverina (15-30 mg) (inhibidor no selectivo de la PDE, cierre de los canales del Ca), y fentolamina (0.5-1 mg) (antagonista de los receptores alpha adrenérgicos). Las complicaciones mas frecuentes son el dolor peneano y raramente la erección prolongada que puede requerir de la inyección intracavernosa de agonistas alpha adrenérgicos (fenilefrina a dosis de 0.2-0.5 mg). La eficacia de este tratamiento oscila entre el 70 y el 90% (29). Las claves del éxito terapéutico son un buen aprendizaje, inyectar la dosis precisa de acuerdo a la respuesta y el control periódico para detectar la posible fibrosis de la túnica albugínea.

Mecanismos de erección por vacío

Los mecanismos de erección por vacío se basan en crear el vacío mediante un sistema manual, eléctrico o electrónico, entre el pene y un cilindro de plástico, lo que favorece la entrada de sangre en el pene que se mantiene mediante un anillo compresivo en la base que se coloca al retirar el cilindro. La compresión no debe mantenerse por un tiempo superior a 30 min. La eficacia de este sistema se aproxima al 90%, pero tiene un índice alto de abandonos (30-33) por su aparatosidad.

Cuando no es posible aplicar ningún tratamiento sintomático, cabe considerar el implante de una prótesis peneana, ya sea maleable o hidráulica de 2 ó 3 elementos. El éxito de este tratamiento se aproxima al 90% y se basa en una adecuada indicación, en la elección correcta de la prótesis, en una buena profilaxis antibiótica pre, per y post-operatoria y en una cuidadosa técnica quirúrgica (34, 35).

En el caso concreto de los pacientes a los que se ha realizado una prostatectomía radical es conveniente iniciar la terapia para la DE lo mas pronto posible con la

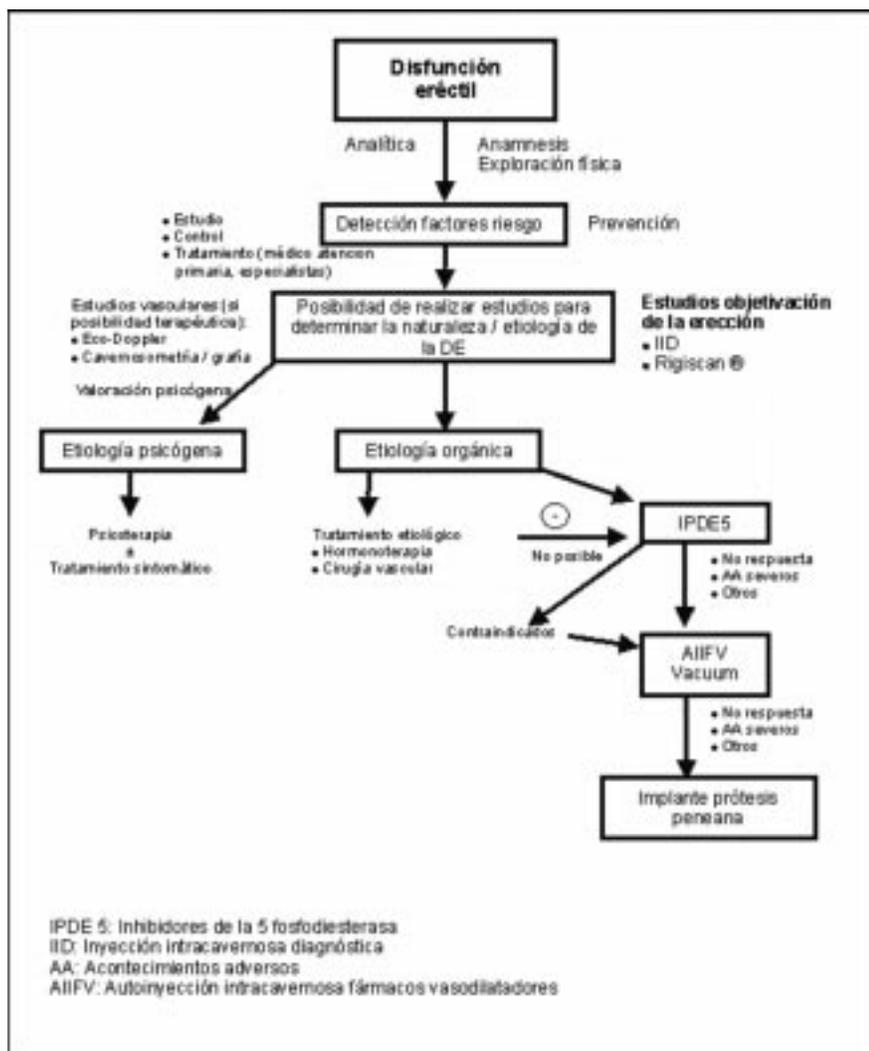


Fig. 1 - Propuesta de protocolo diagnóstico-terapéutico de la DE

metodología sintomática a la que mejor respondan, considerando el implante de una prótesis peneana en aquellos en los que ningún tratamiento es efectivo transcurridos unos meses desde la cirugía.

En la figura 1 se presenta la propuesta de protocolo diagnóstico-terapéutico de la DE.

Bibliografía

- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
- Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003; 15: 63-71.
- Martín- Morales A, Sánchez-Cruz JJ, Sáenz de Tejada et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina Study. *J Urol* 2001; 166: 569-74.
- Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84: 50-6.
- Rosen RC, Wing R, Schneider S et al. Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin North Am* 2005; 32: 403-17.
- Bortolotti A, Parazzini F, Colli E, Landoni M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int. J. Androl* 1997;20:323-334.
- Montorsi P, Roumeguère T, Montorsi F et al. Is there a link between erectile dysfunction and coronary artery disease? *Eur Urol update series*, vol 2, Iss 2 2004, 43-48.
- Ponholzer A, Temml C, Obermayr R et al. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke?. *Eur Urol*. 2005 Sep;48:512-8.
- Roumeguere T, Wespes E, Carpentier Y et al. Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperli-

- pidemia and coronary artery disease. *Eur. Urol* 2003; 44: 355-359.
10. Virag R, Bouilly P. Is impotence an arterial disease? A study of arterial risk factors in 440 impotence men. *Lancet* 1985; 322: 181-184.
 11. Dhabuwala CB, Kumar A, Pierce JM. Myocardial infarction and its influence on male sexual function. *Arch. Sexual Behavior* 1986; 15: 499-504.
 12. Azadzi KM, Saénz deTejada I. Hypercholesterolemia impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J. Urol* 1991; 146: 238-240.
 13. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishara A, Osterloh IH. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the international index of erectile function. *Urology* 1999; 54: 346-351.
 14. Moncada I, Mulcahy J, Cabello R et al. Surgery for Erectile Dysfunction: Current Indications and Future Perspectives. *Eur Urol Update series* 2004, vol 2, 2: 64-74.
 15. Crespo E, Soltanik E, Boye D. Treatment of vasculogenic sexual impotence by revascularizing cavernous and/or dorsal arteries using microvascular techniques. *Urology* 1982; 20: 271-275.
 16. Corbin JD, Francis SH, Webb D. Phosphodiesterase type 5 as a pharmacologic target in erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60, Suppl.: SB, 4-11.
 17. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase 5 inhibitors. *IJCP* 2002; 56(6): 453-459.
 18. Padma-Nathan H, Eardley I, Kloner RA, Laties AM, Montorsi F. 4 year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra®). *Urology* 2002; 60 (Suppl. 2B): 67-90.
 19. Brock GB, McMahon CG, Chen KK et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: Results of integrated analyses. *J. Urol* 2002; 168: 1332-1336.
 20. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int. J. Impotence Res* 2001; 13: 192-199.
 21. Kukreja RC, Ockaili R, Salloum F et al. Cardioprotection with phosphodiesterase-5 inhibition-a novel preconditioning strategy. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 165-73.
 22. Mittleman MA, Glasser DB, Orazem J: Clinical trials of sildenafil citrate (viagra®) demonstrate no increase in risk of myocardial infarction and cardiovascular death compared with placebo. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 597-600.
 23. Kloner R, Porst H, Mohan P, Norenberg C, Pomerantz K, Segerson T, et al. Cardiovascular safety of the selective PDE5 inhibitor vardenafil in patients with erectile dysfunction; an analysis of five placebo-controlled clinical trials. *Int J Impotence Res* 2002; 14 (Suppl. 4): S22.
 24. Jackson G, Kloner RA, Costigan TM et al. Update on clinical trials of tadalafil demonstrates no increased risk of cardiovascular adverse events. *J Sex Med* 2004 Sep; 1(2): 161-7.
 25. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, et al. Efficacy of Tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: A randomized controlled trial. *Urology* 2003; 62: 121-125.
 26. McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil. *J Sex Med.* 2004; 1(3):292-300.
 27. McMahon C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005 May; 2(3): 415-25.
 28. Shabsigh R. Hypogonadism and erectile dysfunction: the role for testosterone therapy. *Int. J. Impot. Res* 2003; 15 (Suppl 4): S9-S13.
 29. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide. *J Urol* 1996; 155: 802.
 30. Sidi AA, Becher EF, Zhang G et al. Patient acceptance of and satisfaction with an external negative pressure device for impotence. *J. Urol* 1990; 144: 1154.
 31. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol* 1993; 149: 290.
 32. Dutta TC, Eid JF. Vacuum constriction devices for erectile dysfunction: a long term, prospective study of patients with mild, moderate, and severe dysfunction. *Urology* 1999; 54: 891.
 33. Pomerol JM, Vives A, Ferreira CH. Valor del test de vacuum en la clínica de disfunción eréctil. *Actas Urol Esp* 1998; 22: 423.
 34. Mulhall JP, Ahmed A, Branch J, Parker M. Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery. *J Urol* 2003; 169: 1429-33.
 35. Montague DK, Angermeier KW. Contemporary aspects of penile prosthesis implantation. *Urol Int* 2003; 70: 141-6.