

Expertos Invitados

CARCINOMA VESICAL DE CELULAS PEQUEÑAS: ACTUALIZACION



Columnista Experto de SIIC
Dr. Nicolás Alberto Cruz Guerra

Facultativo Especialista de Area. Urología., Zamora, España

El carcinoma de células pequeñas (CCP) es una neoplasia que puede aparecer en el tracto urinario, aunque ésta no es su localización más frecuente. La mayor parte asienta en la vejiga,¹ si bien supone un 0.5% a un 0.7% del total de tumor es malignos de este órgano.^{2,3} La primera descripción en la literatura corresponde a 1975. La casuística publicada refleja una incidencia predominante en el sexo masculino (5.1:1), y una media de edad de 68 años.⁴

Histogénesis

El origen de estas neoplasias resulta controvertido, en este contexto se han formulado tres teorías principales⁵ acerca de su histogénesis:

a)
Derivación a partir de determinadas células neuroendocrinas, situadas cerca de la lámina basal de los endotelios, constituyentes del denominado sistema APUD⁶ (acrónimo anglosajón de *amine precursor uptake and decarboxylation*). Las células APUD, caracterizadas por poseer densos gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos, también fueron identificadas en el carcinoma de células pequeñas vesical.⁷ Esta teoría, no obstante, queda cuestionada ante la evidencia de caso s en los que coexiste este tipo de neoplasia junto a un carcinoma transicional (CT).⁵

b)
Metaplasia surgida a partir de otras neoplasias malignas de alto grado. Esta teoría explicaría aquellos casos de coexistencia de otros tipos histopatológicos neoplásicos asociados al CCP.⁸

c)
Origen a partir de una célula madre pluripotencial.² Esta teoría permitiría explicar la coincidencia de neoplasias de diferente estirpe histológica, así como el carácter heterogéneo puesto de manifiesto al analizar los patrones de tinción inmunohistoquímica del CCP.

A pesar de la baja frecuencia descrita (14%) de carcinoma *in situ*,¹ se ha sugerido para el CCP la posibilidad de un origen urotelial, si se toma como base el alto porcentaje de expresión de citoqueratina: positividad de CAM 5.2 en un 64 % de los casos.⁶

Genética

Estudios de hibridación comparativa reflejan la existencia de un gran número de cambios citogenéticos en el CCP vesical.⁹ Las modificaciones descritas con mayor frecuencia incluyen deleciones a nivel cromosómico 10q, 4q, 5q y 13q; así como adiciones en las localizaciones 8q, 5p, 6p y 20q. Deleciones en los cromosomas 4, 5q, 6q, 11p y 13q, así como adiciones en 17q fueron verificadas tanto en el CCP como en el CT vesical, y además, en los casos de coexistencia de ambos tipos de neoplasia, todas las alteraciones cromosómicas presentes en el CT se encontraron asimismo en el CCP, lo cual supondría un apoyo para la teoría ya citada de la histogénesis a partir de una célula pluripotencial. Estudios¹⁰ en tumores mixtos acerca de la pérdida de heterocigotidad –e inactivación del cromosoma X en pacientes mujeres– ofrecen asimismo resultados en dicha línea.

La existencia de áreas de amplificación genómica, sugestivas de actividad oncogénica, fue descrita en las localizaciones 1p22-32, 3q26.3, 8q24 (incluye el oncogén CMYC) y 12q14-21 (incluye el

oncogén MDM2).⁹ Otros estudios citogenéticos demost raron asimismo alteraciones complejas en los cromosomas 9, 11 y 18, así como la sobreexpresión –en un 77% de los casos¹¹– del gen p53.

Diagnóstico clínico y exploraciones complementarias

Las manifestaciones clínicas del CCP son de carácter inespecífico, ejemplo de lo cual es la hematuria monosintomática, el signo de debut más frecuentemente referido en la literatura (90% de los casos).¹² Síntomas de presentación asimismo f recuente son disuria, polaquiuria y molestias hipogástricas y/o pelvianas.¹³

Los estudios por imágenes –urografía intravenosa y ecografía, entre otras– no permiten el diagnóstico diferencial con otras neoformaciones, como por ejemplo el CT. Las imágenes cistoscópicas tampoco aportan características específicas, aunque ponen de manifiesto la existencia de grandes lesiones –el diámetro medio en algunas series² fue de 5.5 cm–, de carácter más o menos sólido, nodular, generalmente aisladas, con posible componente ulcerativo-necrótico y áreas hemorrágicas superficiales, as í como capacidad infiltrativa parietal. Las localizaciones topográficas vesicales más frecuentes del CCP^{2,5} son las paredes laterales (54%) y posterior (20% de los pacientes), trígono (10%), cúpula (8%) y pared anterior (8%). El hallazgo de es te tipo de neoplasia en el interior de un divertículo fue descrita hasta en 4.7% de los casos.¹⁴

Diagnóstico anatomopatológico

El estudio histopatológico de los fragmentos de resección transuretral, así como de la pieza de cirugía radical –en su caso– constituye la base necesaria sobre la que se sustenta la filiación del CCP vesical (figura 1). Existen tres tipos de CCP, de acuerdo con las características apreciadas al microscopio óptico:^{5,8,15}

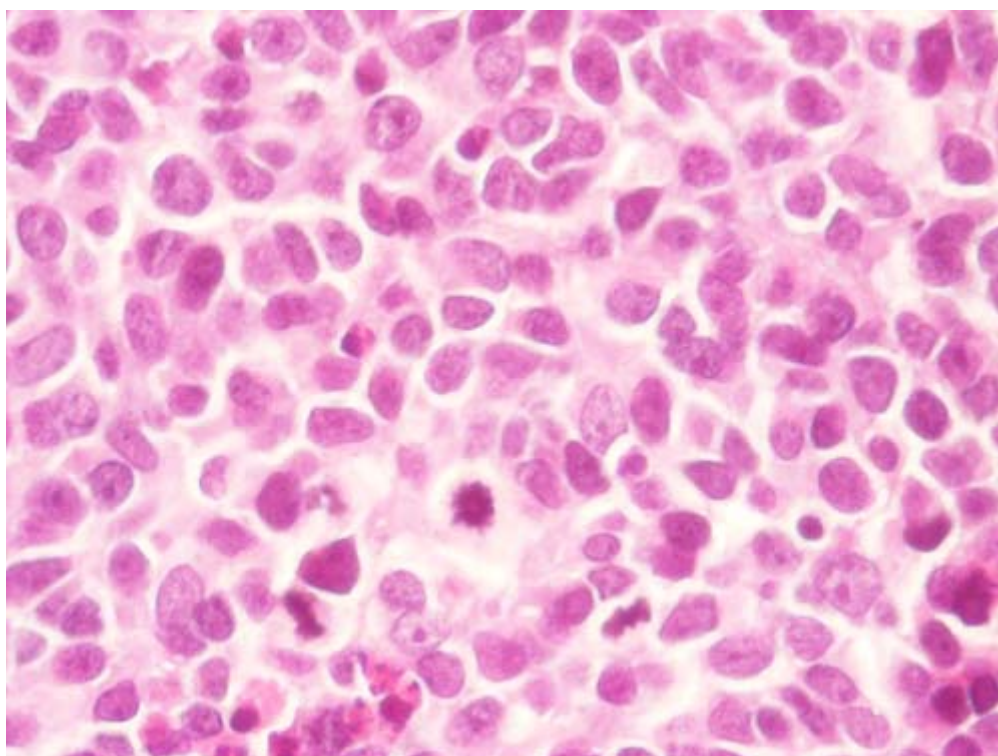


Figura 1. Preparación histopatológica correspondiente a carcinoma vesical de células pequeñas (hematoxilina-eosina, x 100).

- a)
El tipo *oat cell* o de células en “copo de avena”, constituido por pequeñas células redondeadas, de núcleo picnótico circular u oval, con nucléolo poco evidente y escaso citoplasma:¹⁶ hallazgos confirmados también mediante microscopio electrónico.^{17,18}
- b)
El tipo de células “intermedias”, en el que las células son de mayor tamaño, fusiformes o poligonales, y con un mayor componente citoplasmático.

c)

En hasta el 38% al 50% de los casos^{4,19} se aprecia el patrón "celular combinado", en el que otra neoplasia diferente se asocia al CCP, mezclándose ambas entre sí¹² de forma difusa o focal; el CT es la más frecuente; con mucha menor incidencia de adenocarcinomas y carcinomas escamosos y, excepcionalmente, tumor carcinoide y sarcoma.⁵ La variedad histológica predominante del CCP en estos pacientes es el de células "intermedias".

La descripción arquitectural más frecuente del CCP vesical^{6,20} la constituyen láminas difusas o "moldeados" celulares con formaciones aisladas trabeculares o en cinta; es frecuente la descripción de mitosis e invasión vascular, así como –en la mitad de los casos–necrosis individualizada, que origina un aspecto de "cielo estrellado". La fragilidad celular es causa de imágenes con artefactos (*squash*), en las que se aprecian pequeñas formaciones en banda, de color azul. Asimismo está descrito el denominado "fenómeno de Azzopardi", consistente en la aparición de depósitos tisulares perivasculares de material basófilo (DNA).

Los TC se diferencian de los CCP por una disposición en agrupaciones o nidos celulares, con mayor pleomorfismo y presencia de nucléolos prominentes.²¹ Otras neoplasias que entran a formar parte del diagnóstico diferencial, como el linfoma, las constituyen células hipercromáticas redondeadas, como en el CCP, si bien las mitosis resultan infrecuentes y el componente necrótico está ausente.¹⁶

La microscopia electrónica también ha sido utilizada en casos de dificultad para la diferenciación del CCP con respecto a otras variedades.^{2,17,18} El hallazgo más relevante consiste en la presencia de gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos –centrales o periféricos– de núcleo denso y de 30 a 300 nm de diámetro. El CCP se diferencia asimismo por la ausencia de tonofilamentos –al contrario que el carcinoma escamoso–, gránulos intracitoplasmáticos de mucina y microvilli –al contrario que el adenocarcinoma–.⁵

Inmunohistoquímica

Existe una amplia variedad de marcadores expresados por el CCP que pueden clasificarse en epiteliales y neuroendocrinos. De los primeros, los más frecuentes⁴ son el antígeno carcinoembrionario (CEA) –en el 57% de los pacientes– y el antígeno epitelial de membrana (EMA) (56%), si bien ninguno de ellos tiene carácter específico.¹ La citoqueratina (CAM 5.2) se verifica en 25% de los casos,²² y su característico patrón de tinción (punteado perinuclear) permite una gran discriminación con respecto al CT, puesto que en éste último el patrón es membranoso.²³ La mayor parte de los CCP expresan al menos dos marcadores neuroendocrinos diferentes^{1,5} (figura 2).

El más frecuente es la enolasa neuronal específica (NSE), positiva en aproximadamente 90% de los casos,^{2,5-8,12,15,20} si bien se encuentra asimismo presente en el 76% de los CT de alto grado.⁵ La sinaptofisina y cromogranina A resultan positivas en 30% a 50% de los pacientes,¹ lo que demuestra un alto grado de especificidad para ambos con respecto al CCP .

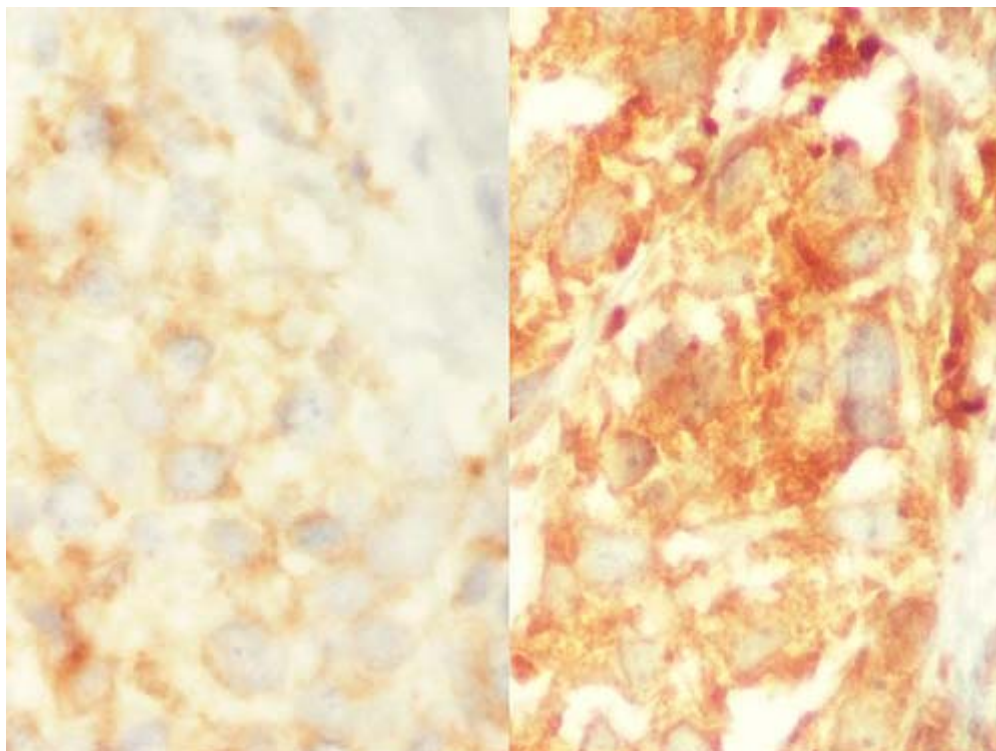


Figura 2. Positividad de marcadores neurohistoquímicos: enolasa neuronal específica (x 200) (derecha) y sinaptofisina (x 200) (izquierda).

Los estudios comparativos^{22,24} acerca de la expresión de la glicoproteína transmembrana CD44v6 en el CCP y en el CT vesical dieron como resultado una diferencia en la incidencia de aparición del 7% frente al 60% a favor del segundo, por lo que constituye una nueva herramienta de potencial utilidad para la diferenciación de ambos tipos de neoplasia.

En el diagnóstico diferencial del CCP primario vesical deben considerarse otros procesos neoplásicos. Entre ellos se encuentran el infrecuente CCP secundario,²⁵ los carcinomas plasmocitoides, los linfoepitelioides, y los linfomas –ya citados–.

En este sentido, el uso de tinciones específicas para el antígeno común leucocitario (LCA) resulta de utilidad, dado que es característico de los procesos linfoproliferativos, sin que haya sido descrito hasta el momento en el CCP.¹²

Historia natural

Hasta en 94% de los casos el CCP vesical presenta invasión muscular en el momento del diagnóstico.⁶ La enfermedad metastásica fue descrita en un 56% a 67% de los pacientes con dicha neoplasia, sus localizaciones más frecuentes son:^{1,3,5,16,24} ganglios linfáticos (56%), hueso (44%), hígado (33%) y pulmón (20%).

Un signo de enfermedad metastásica es la neuropatía periférica sensorial, que es considerada una manifestación paraneoplásica como consecuencia de la producción de autoanticuerpos antineuronales; en este sentido, la presencia de IgG anti-HU demostró ser específico del marcador.²⁶ Otros hallazgos^{5,27,28} implicados en el síndrome paraneoplásico asociado al CCP vesical son alteraciones electrolíticas como hipercalcemia o hipofosfatemia, y la secreción ectópica de ACTH.

Factores pronósticos

El CCP vesical es una neoplasia clínicamente agresiva, dada su predisposición a la infiltración parietal y a afectar la vasculatura. Algunos autores señalan cifras de supervivencia media del 8% a los cinco años.^{1,5}

El pronóstico de este tipo de tumores se vincula clásicamente al estadio clínico presente;^{1,14} así, la revisión de la casuística de la Clínica Mayo²⁹ señala supervivencias a cinco años, para pacientes con neoplasia en estadios II, I II y IV, de 63.6%, 15.4% y 10.5%, respectivamente. Sin embargo, en algunas publicaciones^{3,30} se sugirió que este factor no sería independiente, en tanto existe la probabilidad de micrometástasis ya presentes en el momento del diagnóstico, incluso en pacientes con enfermedad aparentemente confinada. En el único estudio prospectivo publicado hasta la fecha,³¹ las diferencias en cifras de supervivencia entre enfermedad limitada y diseminada –

definida la primera como cualquier estadio local con afección locorregional de un solo ganglio linfático como máximo, menor de 2 cm de diámetro—, no resultaron significativas, si bien el poder estadístico del análisis es limitado dado su pequeño tamaño muestral.

Otros factores predictivos de mal pronóstico serían la enfermedad metastásica confirmada ya en el momento del diagnóstico inicial, y la edad del paciente superior a 65 años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cifras de supervivencia al comparar las distintas variedades histológicas del CCP.⁸ Se desconoce actualmente el valor predictivo de los cambios citogenéticos mencionados con anterioridad en este artículo. En este sentido, la detección del p53 no pudo ser establecida como un factor de peor pronóstico.¹

Tratamiento

Cirugía (con quimioterapia o radioterapia complementaria o sin ellas)

Las opciones de tratamiento quirúrgico permiten diferentes planteamientos intervencionistas según los autores; así, existen enfoques terapéuticos basados en la cistectomía, radical^{12,19} o parcial,³² o en la resección transuretral radical.¹ El enfoque quirúrgico aislado ha proporcionado, sin embargo, resultados insatisfactorios. Así quedó reflejado en series como la de Trías,¹ en la que la supervivencia de los pacientes sometidos únicamente a cistoprostatectomía radical (estadios II-III) osciló entre 1 y 10 meses. Otros autores^{5,33} coinciden también en señalar una alta tasa de recurrencias si no se adoptan estrategias terapéuticas complementarias a la cirugía. Alguna publicación,³⁴ no obstante, aporta supervivencias discretamente más prolongadas, con un rango de 11 a 25 meses. Aun así, algunos autores,²⁹ sobre la base de estudios retrospectivos, creen que en el estadio II puede prescindirse de la quimioterapia adyuvante.

La tendencia más generalizada está definida por la adopción de estrategias combinadas con la cirugía basadas en la quimioterapia complementaria, en la que el cisplatino se perfila como el agente antineoplásico que permite un incremento significativo en la supervivencia de estos pacientes, hecho confirmado por algunas publicaciones³⁰ mediante análisis multivariado. En un estudio prospectivo,³¹ los análisis de regresión atribuyeron al uso de quimioterapia un valor como factor pronóstico independiente positivo con vistas a la supervivencia.

Abbas⁵ observó en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante una supervivencia del 73% tras un seguimiento medio de 21.1 meses. En una serie⁴ de 18 pacientes sometidos a la misma orientación terapéutica se registró asimismo una supervivencia del 73%, con una media temporal de 27 meses. En una serie con menor casuística¹² se trató a los sujetos con CCP puro con una combinación adyuvante de adriamicina, etopósido y cisplatino, mientras que a los que presentaron coexistencia de CCP y CT se los sometió a tratamiento con MVAC –asimismo adyuvante–; con lo que se obtuvo en conjunto una supervivencia del 100% tras 34 meses de seguimiento medio.

Oesterling¹⁹ también aporta una supervivencia del 100% en pacientes con tumores mixtos tratados con MVAC adyuvante tras un seguimiento medio de 21 meses. Nuestra experiencia³⁵ con quimioterapia adyuvante, basada en la combinación de carboplatino más etopósido resultó satisfactoria, con una supervivencia libre de enfermedad de hasta 48 meses.

Algunos artículos reflejan resultados satisfactorios basados en la administración de quimioterapia neoadyuvante. Así, Cheng³⁶ presenta el ejemplo de un paciente con metástasis en cadenas linfáticas pelvianas que fue tratado con una combinación de metotrexato + vincristina + adriamicina + ciclofosfamida (MVAC), y sometido posteriormente a cistoprostatectomía radical, libre de enfermedad a los 9 años de seguimiento. La literatura³⁷ refleja el caso de un paciente con CCP músculo-invasivo que fue asimismo tratado con MVAC neoadyuvante seguido de cistoprostatectomía radical, sin evidencia de recidiva de la enfermedad a los 3 años poscirugía.

Walther³⁸ señala que de sus 7 pacientes tratados con quimioterapia –en 5, de forma neoadyuvante– más cistectomía, 5 están libres de enfermedad tras un seguimiento de 36 meses.

La casuística del M. D. Anderson Cancer Center³³ refleja cifras de supervivencia específicas de cáncer del 78% con quimioterapia previa a la cistoprostatectomía radical, tras cinco años de seguimiento, haciendo especial hincapié en la necesidad de realizar estudios prospectivos con suficiente número de pacientes para establecer las mejores directrices de tratamiento en el futuro. La cistectomía parcial, complementada por quimioterapia, radioterapia o ambas, también fue utilizada como estrategia terapéutica en el CCP. Ejemplo de ello es una serie³⁹ –aunque con número de pacientes muy limitado– de tumores en estadio III, en la que se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad de hasta 78 meses tras la irradiación adyuvante.

Los resultados luego de la resección transuretral (RTU) aislada son generalmente escasos. La literatura señala cifras medias de supervivencia de entre 3 y 7 meses.^{1,40}

Preservación vesical. Radiación sola o con quimioterapia complementaria

La supervivencia media de los casos publicados de CCP vesical tratados únicamente con radioterapia tras biopsia endoscópica diagnóstica no sobrepasa los ocho meses. La combinación de quimioterapia y radioterapia parece ofrecer mejores resultados. En una serie⁴¹ se administró un protocolo de seis ciclos de etopósido + cisplatino, alternados con la combinación de ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina. Cuatro de los 5 pacientes presentaron respuesta completa confirmada por biopsia cistoscópica, los cuales fueron sometidos posteriormente a irradiación externa (45 Gy en pelvis, 60 Gy en vejiga), y se obtuvo una supervivencia del 100% tras un seguimiento medio de 44 meses, si bien en uno de los casos (tumor primario de patrón "celular combinado") se recurrió a cistoprostatectomía radical de rescate tras confirmarse recidiva local – por CT– a los 12 meses de seguimiento posradioterapia. Lohrisch¹³ informó, para una serie de 10 pacientes con enfermedad localizada, 70% y 44% de supervivencia a 2 y 5 años, respectivamente, tras el tratamiento integrado con quimioterapia (etopósido + cisplatino) y radioterapia local externa. Bex³¹ intenta establecer un paralelismo entre los regímenes terapéuticos de los CCP pulmonar y vesical, e informa 64.7% de respuestas completas para aquellos casos con neoplasia urológica limitada, sometidos a cuatro ciclos de la combinación etopósido + cisplatino, más radioterapia secuencial (60 Gy de dosis media). A este respecto, cabe señalar que un nuevo agente quimioterapéutico, el irinotecán (inhibidor de la enzima topoisomerasa tipo I), se perfila como una opción de combinación con cisplatino (en sustitución del etopósido) para el CCP pulmonar, dados los mejores resultados obtenidos en estudios comparativos⁴² (fase II) con respecto al porcentaje medio de supervivencia a dos años, así como a la menor incidencia de mielosupresión y diarrea graves. Por lo tanto podría en el futuro ser parte de los regímenes utilizados también en el CCP vesical. Otras comunicaciones con casos puntuales⁴³ informan asimismo supervivencias libres de enfermedad de hasta 4.5 años en CCP en estadio III, tras la combinación de quimioterapia (cisplatino + metotrexato + vinblastina) seguida de irradiación externa.

La radioterapia profiláctica craneal no está indicada en el CCP,^{31,33} dado que a pesar de estar descrita en la literatura, la incidencia de enfermedad metastásica cerebral es muy reducida. Coincidimos con otros autores⁴⁴ en la necesidad de realizar futuros estudios multicéntricos, cuyo carácter prospectivo y aleatorizado permita mayor discriminación positiva de alguna estrategia terapéutica por sobre el resto, dentro del ámbito de la medicina basada en la evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trias I, Algaba F, Condom E, y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 2001; 39: 85-90.
2. Blomjous CEM, Vos W, De Voogt HJ, Van der Valk P, Meijer CJLM. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 1989; 64:1347-57.
3. Holmang S, Borghede G, Johansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* 1995; 153:1820-2.
4. Sved P, Gómez P, Manoharan M, Civantos F, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder. *B J U Int* 2004; 94:12-7.
5. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995; 46:617-30.
6. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer* 1997; 79:356-61.
7. Pearse A. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic, and pathologic implications of the concepts. *J Histochem Cytochem* 1969; 17:303-13.
8. Christopher ME, Seftel AD, Sorenson K, Resnick M. Small cell carcinoma of the genitourinary tract: an immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathological study. *J Urol* 1991; 146:382-8.
9. Terracciano L, Richter J, Tornillo L, y col. Chromosomal imbalances in small cell carcinomas of the urinary bladder. *J Pathol* 1999; 189:230-5.
10. Cheng L, Jones TD, McCarthy RP, y col. Molecular genetic evidence for a common clonal origin of urinary bladder small cell carcinoma and coexisting urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2005; 166:1533-9.
11. Atkin NB, Baker MC, Wilson GD. Chromosome abnormalities and p53 expression in a small cell carcinoma of the bladder. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 79:111-4.
12. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* 1992; 69:527-36.
13. Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated

- chemoradiation. *Cancer* 1999; 86:2346-52.
14. Angulo JC, López JI, Sánchez Chapado M, y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A report of two cases with complete remission and a comprehensive literature review with emphasis on therapeutic decisions. *J Urol Pathol* 1996; 5:1-19.
15. The World Health Organization histological typing of lung tumours. Second edition. *Am J Clin Pathol.* 1982; 77:123-36.
16. Acs G, Gupta PK, Baloch ZW. Cytomorphology of high-grade neuroendocrine carcinoma of the urinary tract. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:92-6.
17. Kim CK, Lin JI, Tseng CH. Small cell carcinoma of urinary bladder. An ultrastructural study. *Urology* 1984; 24:384-6.
18. Ordóñez NG, Khorsand J, Ayala AG, Sneige N. Oat cell carcinoma of the urinary tract. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer* 1986; 58:2519-30.
19. Oesterling JE, Brendler CB, Burgers JK, Marshall FF, Epstein JI. Advanced small cell carcinoma of the bladder. Successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1990; 65:1928-36.
20. Mills SE, Wolf JT 3rd, Weiss MA, y col. Small cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:606-17.
21. Shin HJC, Caraway NP. Fine-needle aspiration biopsy of metastatic small cell carcinoma from extrapulmonary sites. *Diagn Cytopathol* 1998; 19:177-81.
22. Iczkowski KA, Shanks JH, Allsbrook WC, y col. Small cell carcinoma of urinary bladder is differentiated from urothelial carcinoma by chromogranin expression, absence of CD44 variant 6 expression, a unique pattern of cytokeratin expression, and more intense α -enolase expression. *Histopathology* 1999; 35:150-6.
23. Cheng C, Nicholson A, Lowe DG, Kirby RS. Oat cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1992; 39:504-7.
24. Iczkowski KA, Shanks JH, Bostwick DG. Loss of CD44 variant 6 expression differentiates small cell carcinoma of urinary bladder from urothelial (transitional cell) carcinoma. *Histopathology* 1998; 32:322-7.
25. Di Pietro M, Zeman RK, Kehoane M, Rosenfield AT. Oat cell carcinoma metastatic to ureter. *Urology* 1983; 22:419-20.
26. Anderson NE, Roseblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988; 38:1391-8.
27. Partanen S, Asikainen U. Oat cell carcinoma of the urinary bladder with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Hum Pathol* 1985; 16:313-5.
28. Reyes CV, Soneru I. Small cell carcinoma with hypercalcemia. *Cancer* 1985; 56:2530-33.
29. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 2005; 103:1172-8.
30. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998; 159:1624-9.
31. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, y col. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 2005; 65:295-9.
32. Ripa Saldías L, Delpón Pérez E, Fernández Rosáenz J, Córdoba Iturriagoitia A, Monzón Muñoz FJ, Ruiz de Azúa Ciria Y. Carcinoma de células pequeñas de vejiga. Aportación de un nuevo caso. *Actas Urol Esp* 1997; 21:495-500.
33. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, y col. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004; 172:481-4.
34. López JI, Angulo JC, Flores N, Toledo JD. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases. *Br J Urol* 1994; 73:43-9.
35. Cruz Guerra NA, Fradejas Rodríguez A, Zamora Martínez T, del Valle Manteca A, Tinajas Saldaña A, Tarroc Blanco A. Carcinoma vesical infiltrante de células pequeñas. Descripción de un nuevo caso tratado con cirugía radical más quimioterapia. *Arch Esp Urol* 2004; 57:854-6.
36. Cheng D, Unger P, Forscher CA, Fine E. Successful treatment of metastatic small cell carcinoma of the bladder with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin therapy. *J Urol* 1995; 153:417-9.
37. Nejat RJ, Purohit R, Goluboff ET, Petrylak D, Rubin MA, Benson MC. Cure of undifferentiated small cell carcinoma of the urinary bladder with M-VAC chemotherapy. *Urol Oncol* 2001; 6:53-5.
38. Walther PJ. Adjuvant/ neoadjuvant etoposide/ cisplatin and cystectomy for management of invasive small cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002; 167 Suppl:285.
39. Podesta AH, True LD. Small cell carcinoma of the bladder: report of five cases with immunohistochemistry and review of the literature with evaluation of prognosis according to stage. *Cancer* 1989; 64:710-4.
40. Helpap B. Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumours of the genitourinary tract. *Cancer* 2002; 95:1415-20.
41. Bastús R, Caballero JM, González G, y col. Small cell carcinoma of the urinary bladder treated with chemotherapy and radiotherapy: results in five cases. *Eur Urol* 1999; 35:323-6.
42. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, y col. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.
43. Oblon DJ, Parsons JT, Zander DS, Wajzman Z. Bladder preservation and durable complete remission of small cell carcinoma of the bladder with systemic chemotherapy and adjuvant radiation therapy. *Cancer* 1993; 71:2581-4.
44. Muñoz Vélez D, García-Miralles Grávalos R, Amengual Antich I, Benejam Gual JM. Carcinoma vesical de células pequeñas. Aportación de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2002; 26:811-5.

USO PROLONGADO DE SILDENAFIL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Culley C. Carson III

Chief of Urology, University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU., Chapel Hill, EE.UU.

Introducción

El sildenafil, el primer agente efectivo por vía oral para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE) ha sido ampliamente utilizado a nivel internacional con eficacia y seguridad excelentes. Se ha convertido en el tratamiento de referencia para este trastorno y ha permitido la recuperación satisfactoria de la función sexual en un gran número de hombres con DE que no habían sido tratados con anterioridad. La DE, un trastorno muy prevalente que afecta hasta el 50% de los hombres mayores de 40 años, puede definirse como la incapacidad de obtener y mantener una erección satisfactoria para permitir el acto sexual. Antes del advenimiento del sildenafil se necesitaba terapéutica invasiva para mejorar las erecciones de los pacientes; como resultado, muchos hombres evitaban el tratamiento de este trastorno frecuente. La DE puede ser provocada por patologías sistémicas, en especial las enfermedades vasculares, y puede ser la precursora del deterioro progresivo de la función vascular. Además, las enfermedades del sistema nervioso, los problemas endocrinos y los trastornos psicológicos y psiquiátricos pueden producir DE. La incidencia y la prevalencia de la DE se incrementan notoriamente con la edad. La primera se duplica con cada década de la vida luego de los 50 años. Las drogas antihipertensivas y los antidepresivos también producen DE, como la cirugía pélvica y la radiación asociadas con el tratamiento de los cánceres de próstata y de colon. En muchos hombres, la DE también se asocia con diferentes estilos de vida como la obesidad, el hábito de fumar, el síndrome metabólico y el sedentarismo.

El citrato de sildenafil fue aprobado por primera vez para el tratamiento de la DE en 1998. Desde ese momento, más de 20 millones de hombres en el mundo han sido tratados con este agente con más de 100 millones de prescripciones realizadas, lo que representa más de 700 millones de tabletas.¹ En la actualidad está aprobado, aceptado y empleado en más de 110 países. Al revisar el sildenafil recibido de acuerdo con la edad de los pacientes en un estudio de monitoreo de prescripciones, es evidente que su empleo en el ámbito mundial es similar al reflejado por las distribuciones según la edad y la etiología de los ensayos piloto con la droga.² La distribución por edades en estos estudios demostró que sólo el 6% de los pacientes tenía menos de 40 años; el 16% tenía entre 40 y 49 años; el 31%, entre 50 y 59; el 29%, de 60 a 69 años, y el 16%, entre 70 y 79; 2% de los casos tenían más de 80 años. La experiencia mundial también permitió conocer la distribución de los facultativos que realizan prescripciones de sildenafil para la DE.¹ En los Estados Unidos, los urólogos realizan el 15% de las prescripciones, mientras que los médicos clínicos hacen el 63%; los cardiólogos, el 3%; los psiquiatras, el 2%, y facultativos de otras especialidades, el 15%.

El citrato de sildenafil es el primero de la familia de drogas inhibidoras de la PDE5 utilizados para el tratamiento de la DE. Estos fármacos actúan a través del sistema de neurotransmisión secundario del óxido nítrico. Con la estimulación sexual, se produce óxido nítrico en terminales nerviosas y células epiteliales, el cual penetra en las células musculares lisas y activa el sistema del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc).³ A través de la activación de la proteína G y del descenso posterior en la concentración intracelular de calcio de las células musculares lisas, se produce la relajación muscular, lo que posibilita la función eréctil.⁴ El GMPc es metabolizado por la enzima fosfodiesterasa de tipo 5 en el músculo liso del cuerpo cavernoso. A través de la inhibición de esta enzima, el sildenafil facilita la función eréctil al incrementar las concentraciones intracelulares de GMPc. Además, posibilita la erección a través de procesos fisiológicos normales y no produce una erección como muchos agentes farmacoestimulantes.

La evaluación de la función eréctil en estudios farmacocinéticos se realiza con diversos instrumentos, con cuestionarios como el *Global Efficacy Questionnaire* (GAQ), que pregunta a los pacientes "¿han mejorado sus erecciones con el tratamiento utilizado durante el tiempo de la terapia?". Mientras que ésta es una herramienta importante de medición y se emplea ampliamente, su precisión y rigor son escasos, ya que no evalúa la capacidad del paciente de recuperar las relaciones sexuales. Un instrumento más importante es el puntaje *International Index of Erectile Dysfunction* (IIEF). Este cuestionario puede utilizarse antes, durante y después de los estudios para el alivio de la función eréctil. Los pacientes con DE grave tienen un puntaje de 10 o menos, mientras que en aquellos con una función eréctil normal, el puntaje suele ser de 26 o más. Otras mediciones estrictas de valoración incluyen las preguntas del *Perfil de Encuentros Sexuales* (*Sexual Encounter Profile* [SEP]). En el SEP II, la pregunta es "¿fue usted capaz de introducir su pene en la vagina de su compañera?", y la del SEP III es "¿su erección se mantuvo lo suficiente para lograr una relación satisfactoria?".

El citrato de sildenafil fue evaluado clínicamente con cada una de estas mediciones de valoración.

En estudios centrales que incluyeron más de 3 000 pacientes con DE de etiologías variadas, 11 estudios de diseño a doble ciego, controlados por placebo y de dosis flexible demostraron mejorías en la erección según lo medido en la semana 12.⁵ La mejoría en la GAQ fue del 76%, en comparación con el 22% de los que recibieron placebo. Cuando se le preguntó al mismo grupo de pacientes acerca de los intentos exitosos de coito, el 66% de los que recibieron sildenafil respondió de manera positiva en comparación con el 26% de los que fueron asignados al tratamiento con placebo. Al dividir estos casos de acuerdo con la edad, el 24% de los hombres menores de 60 años respondieron al placebo en comparación con el 78% de los que emplearon sildenafil ($p < 0.0001$); en aquellos mayores de 60 años, el 18% y el 69% tuvieron una respuesta positiva al placebo y al sildenafil, respectivamente ($p < 0.0001$). Al categorizar los participantes de acuerdo con la gravedad de la patología, los que padecían DE leve a moderada de acuerdo con el puntaje IIEF entre 17 y 21, el 35% de los casos presentaron respuesta positiva al placebo, en comparación con el 87% que recibieron sildenafil ($p < 0.0001$). Para los pacientes con DE grave (puntaje IIEF entre 6 y 10), el 65% presentó respuesta al inhibidor de la PDE-5 contra el 12% de los que recibieron placebo ($p < 0.0001$).⁵

Al evaluar los pacientes de acuerdo con la etiología, los mismos 11 estudios considerados, en la semana 12, fueron divididos según la etiología: orgánica, psicógena y mixta. En aquellos casos con DE orgánica, el 18% de los pacientes respondieron al placebo, en comparación con el 69% de los que recibieron sildenafil. En los participantes con DE psicógena, las respuestas para el placebo y para la droga fueron de 38% y 86%, respectivamente; en cuanto a la etiología mixta, hubo respuesta en el 28% de los que recibieron placebo y en 85% de los tratados con sildenafil. Todas las comparaciones tuvieron un valor de $p < 0.0001$.⁵ Al realizar una revisión de las diferentes etiologías, resulta claro que el citrato de sildenafil es efectivo en distintas etiologías orgánicas. Al efectuar una revisión de los pacientes diabéticos de los 11 estudios controlados con placebo y a doble ciego, con dosificación flexible, en la semana 12 de tratamiento, se halló 18% de respuesta en los pacientes con diabetes tipo 1 tratados con placebo, contra el 59% que recibió sildenafil. Los diabéticos de tipo 2 presentaron una respuesta del 17% al placebo en comparación con el 63% para el citrato de sildenafil. Ambas cifras, si bien menores que en los grupos de pacientes no diabéticos, fueron estadísticamente significativas.

De un estudio posterior de Stuckey y col. en el que se incluyeron 188 hombres con diabetes tipo 1 que recibieron tratamiento para la DE, el cuestionario SEP mostró una respuesta del 68.4% para el sildenafil y de 26.5% para el placebo ($p < 0.0001$). Esta valoración más estricta demuestra la respuesta potente de los hombres diabéticos con DE al sildenafil.

La hipertensión, un marcador bien conocido de enfermedad vascular, es también un factor de riesgo para DE. Mientras que todos los inhibidores de la PDE-5 (incluido el citrato de sildenafil) tienen efectos hipotensores leves, parecen ser efectivos tanto en hombres con hipertensión tratada como en los que no lo están. En un grupo mixto de pacientes hipertensos tratados con diferentes fármacos antihipertensivos, el 18% de los casos de DE respondieron al placebo en comparación con el 70% de respuesta observada con sildenafil ($p < 0.0001$).^{7,8} Además, se demostró que el sildenafil es efectivo en pacientes con DE con hipertensión tratada o no tratada.⁹ En estos casos, el 18% respondió al placebo, en comparación con el 70% de respuesta observada con el sildenafil ($p < 0.0001$), sin cambios en los efectos adversos.

Los diagnósticos psicológicos y psiquiátricos son factores de riesgo frecuentes para DE. Al estudiar pacientes con DE y depresión, resulta claro que tanto los pacientes con depresión leve no tratada como los que reciben inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) presentan mejorías con sildenafil. En un estudio de 12 semanas de duración controlado con placebo que incluyó hombres con DE y depresión leve sin tratamiento, con el empleo de sildenafil se observó mejoría en la función eréctil. Resultó interesante el dato de que los pacientes experimentarían una disminución significativa en los puntajes de depresión de acuerdo con las escalas *Beck Depression Inventory* y la *Escala de Depresión de Hamilton*.¹⁰ En hombres tratados con ISRS, el sildenafil también resultó efectivo. Numberg y col. compararon más de 3 000 pacientes con depresión significativa, 1 000 de los cuales recibieron placebo y los restantes, sildenafil.¹¹ Mientras que aquellos en tratamiento con ISRS tuvieron una respuesta levemente disminuida comparados con los que no recibieron estos antidepresivos, en ambos grupos se observó una mejoría estadísticamente significativa al ser comparados con placebo.¹² También se vio que los pacientes de mayor edad con múltiples factores de riesgo para DE y depresión grave responden bien al sildenafil.

Uno de los grupos con mayores dificultades para el tratamiento de la DE es el que comprende a los hombres que se están recuperando luego de cirugía pélvica. La prostatectomía radical está

asociada con DE en muchos casos. En pacientes sometidos a prostatectomía radical con preservación de los nervios, Raina y col. observaron una ventaja sustancial en aquellos con conservación bilateral en comparación con los que no tuvieron preservación de los nervios o en los cuales ésta fue unilateral. Los pacientes con prostatectomía y conservación bilateral de los nervios tuvieron la capacidad de realizar actos sexuales con penetración en el 71.1% de los casos, en comparación con el 50% de los sometidos a conservación unilateral y al 15% en los cuales los nervios no fueron preservados.¹⁴ Las revisiones realizadas sobre las parejas sexuales de estos pacientes confirmaron estos datos. Información similar demuestra mejoría notable en la función eréctil en pacientes sometidos a prostatectomía radical que realizaron tratamiento con sildenafil, al ser comparados con los que recibieron placebo. Las respuestas a la droga luego de la cirugía continuaron a medida que aumentó el tiempo desde el procedimiento quirúrgico. Hong y col. observaron respuesta continua luego de dos años de efectuada la prostatectomía.¹⁵

El concepto de profilaxis en cuanto a la restauración de la función eréctil luego de la prostatectomía radical con conservación de los nervios fue propuesto inicialmente por Montorsi y col. mediante el empleo de tratamientos inyectables tres veces a la semana y durante 12 semanas, luego de cuatro semanas de efectuada la cirugía.¹⁶ Un segundo grupo control de pacientes no fue tratado con inyecciones. Mediante la evaluación de la función eréctil valorada a las seis semanas de seguimiento, los pacientes que recibieron inyecciones de alprostadil a intervalos regulares tuvieron una probabilidad del 80% de recuperación de su función eréctil, en comparación con sólo el 20% de los casos no tratados. Padma- Nathan y col. investigaron el uso profiláctico de citrato de sildenafil luego de la prostatectomía radical con conservación de los nervios.¹⁷ Setenta y seis pacientes con función eréctil preoperatoria normal recibieron placebo, 50 mg o 100 mg de sildenafil durante 36 semanas luego de cuatro semanas de efectuada la cirugía. La función eréctil fue evaluada al final del estudio a través de GAQ, IIEF y tumescencia peneana nocturna. De aquellos tratados con sildenafil, el 27% experimentaron el retorno de erecciones peneanas no suplementadas antes de las 48 semanas de efectuado el procedimiento en comparación con sólo el 4% en el grupo placebo. Aunque éstos son resultados preliminares, parece ser que el concepto de profilaxis luego del daño nervioso puede lograr una mejoría sustancial en la función eréctil.

Los informes iniciales sobre los efectos adversos asociados con el sildenafil luego de su introducción, estimularon una investigación científica de importancia en pacientes con DE y enfermedad cardiovascular. El sildenafil –como todos los inhibidores de la PDE-5– es vasoactivo y produce respuestas hipotensoras leves en muchos de los pacientes. En algunos casos, estas respuestas pueden exacerbarse por el uso de drogas bloqueantes de los receptores alfa. Como se mencionó previamente, sin embargo, los agentes antihipertensivos únicos o múltiples no presentan un aumento en la incidencia de los efectos adversos. Los estudios de Zusman y col. sobre la presión arterial compararon los cambios en la presión en un grupo de pacientes que recibía sildenafil sin medicación antihipertensiva o con diversos agentes para su tratamiento.¹⁸ Mientras que se hallaron descensos leves en las cifras de presión arterial en todos los grupos, el mayor descenso se observó en pacientes tratados con sildenafil sin medicación antihipertensiva o con bloqueantes cálcicos. En la evaluación de pacientes con enfermedad cardiovascular grave que no recibían nitratos, los estudios mediante ejercicios y el cateterismo cardíaco demostraron la excelente seguridad y eficacia de estos agentes.¹⁹ De hecho, el sildenafil parece mejorar el tiempo necesario hasta lograr fatiga y la tolerancia al ejercicio en hombres con enfermedad coronaria sometidos a pruebas cardiológicas de esfuerzo.²⁰ En estudios de revisión sobre infarto de miocardio, cardiopatía isquémica y muerte en ensayos clínicos con sildenafil, parece haber una reducción en la tasa –aunque no estadísticamente significativa– de estos eventos vasculares graves en pacientes que reciben placebo en comparación con los que se hallan en tratamiento con inhibidores de la PDE-5.²¹

Al igual que con los otros inhibidores de la PDE-5, el citrato de sildenafil presenta efectos adversos como cefalea (entre el 7% y el 15%), síntomas de vasodilatación (7% al 10%), mareos (2% al 5%), dispepsia (1% al 5%), rinitis (1% al 3%) y un tinte azulado en la visión de los colores en aproximadamente 1.2% de los casos. La interrupción de la medicación debido a estos efectos es, sin embargo, infrecuente, con valores cercanos al 2% en los ensayos clínicos. En un estudio reciente se investigaron los efectos adversos desde el inicio del tratamiento hasta la semana 16 de finalización de ensayos centrales. Este trabajo demostró que los efectos adversos declinaron en forma marcada con el uso de la medicación. Así, se halló un descenso notorio en la cefalea, de aproximadamente el 7% a menos del 1% en la semana 16. De la misma manera, los síntomas de vasodilatación, mareos y rinitis también disminuyeron de manera notable durante la duración del estudio. En el momento de la finalización, los eventos adversos del sildenafil y del placebo fueron,

desde el punto de vista estadístico, similares.²²

A pesar de la eficacia del sildenafil, existen pacientes que responden escasamente al tratamiento médico. De hecho, tanto como el 20% de los hombres tendrán una respuesta escasa e interrumpirán el tratamiento por este motivo. Las causas más comunes de respuesta inadecuada son los problemas con la administración y el consejo inadecuado por parte de los facultativos que lo prescriben.²³ Los pacientes pueden optimizar la respuesta al sildenafil y a otros inhibidores de la PDE-5 mediante la ingesta de la medicación con el estómago vacío, esperando de 30 a 60 minutos antes de iniciar la función sexual y, más importante, optimizando la estimulación sexual para una repuesta mejor o mayor. De igual manera, los pacientes deberían aumentar la dosis hasta el máximo de 100 mg diarios, hasta que la respuesta sea apropiada o hasta que aparezcan efectos adversos. En muchos de los casos, se necesitan entre seis a ocho dosis antes de que se consiga una respuesta óptima.²⁴

El citrato de sildenafil parece producir resultados excelentes cuando se utiliza por períodos prolongados.⁵ Un informe reciente de El-Galley y col. sugirió la posibilidad de taquifilaxia cuando se administra durante largos períodos de tiempo.²⁵ Este estudio, desafortunadamente, tuvo escasas respuestas a los cuestionarios a los dos años y no tuvo en cuenta la progresión de la enfermedad, cambios en el estilo de vida o de relaciones. Al revisar las respuestas de 2 618 hombres con DE que participaron en tres ensayos de extensión abiertos de 1 año de duración, el 89% de los pacientes continuaron recibiendo la medicación al final del período de un año. El 96% informó satisfacción con su empleo y se asoció con la mejoría en la capacidad de relacionarse sexualmente en el 99% de los casos.⁵ Menos del 2% interrumpió su uso debido a una respuesta insuficiente una vez que habían sido identificados como con buena respuesta. En aquellos casos que continuaron tratamiento por tres años, el 32% lo interrumpió, aunque solamente en el 6.7% de los casos la suspensión fue debida a problemas relacionados con la medicación. De esta manera, parece que de los hombres que responden inicialmente al sildenafil, el 95% continuarán teniendo satisfacción con el efecto de la medicación en cuanto a las erecciones y la actividad sexual luego de tres años de uso.

Otros empleos del sildenafil

Se llevaron a cabo diversos estudios para investigar el efecto de los inhibidores de la PDE-5 sobre otras indicaciones, además de la DE. El sildenafil es el miembro de esta familia de agentes que presenta los datos más contundentes sobre su empleo en otras patologías, aparte de la DE. Así, se demostró su efectividad para la hipertensión pulmonar primaria y secundaria graves a través de su función sobre las células endoteliales y sobre el flujo arterial mediado por estas células.²⁵⁻²⁷ Esta patología, con pocas opciones terapéuticas y graves limitaciones en la actividad, puede ser tratada con seguridad y eficacia en pacientes seleccionados.

A medida que se van acumulando datos, resulta más claro que el empleo futuro del sildenafil en la hipertensión pulmonar puede mejorar la vida de muchos pacientes con este trastorno gravemente debilitante. El sildenafil fue empleado con éxito como agente único o combinado con la inhalación de iloprost para mejorar el estado funcional de los pacientes que presentan dificultades para el tratamiento.²⁷ La función de la arteria pulmonar mejoró en estos pacientes con hipertensión pulmonar y con insuficiencia cardíaca grave.^{29,30}

Fue ampliamente demostrado que los síntomas del aparato urinario inferior (SAUI) están asociados con la DE de manera dependiente de la edad. Siriam y col.

investigaron el efecto del sildenafil en pacientes con SAUI importantes mediante el empleo de una combinación del IIEF y del *International Prostate Symptom Score* (IPSS).³¹ El seguimiento de los casos se efectuó al mes y a los tres meses de iniciado el tratamiento. Al finalizar el estudio, se observaron mejorías en la función eréctil y en los SAUI según el IPSS. Este concepto es una promesa para el tratamiento de los SAUI con inhibidores de la PDE-5 como el sildenafil.

Conclusiones

En los ocho años transcurridos desde la introducción del sildenafil a nivel internacional, el tratamiento de la DE se ha visto revolucionado tanto para los hombres como para sus parejas. El sildenafil es efectivo en 60% a 80% de los pacientes, independientemente de la gravedad, duración, etiología o edad asociadas con la DE. Aunque pueden producirse efectos adversos, éstos son pocos, leves y sólo en raras ocasiones se abandona el tratamiento debido a ellos. Con estudios realizados hasta cinco años después del inicio de esta terapia, los pacientes continúan satisfechos con los efectos, su función eréctil y con la mejoría en la función sexual. Además, las mediciones efectuadas tanto en los hombres como en sus parejas demostraron una satisfacción excelente

tanto al inicio como luego de 5 años de haberlo comenzado. Con la gran cantidad de datos, pacientes tratados y seguimiento prolongado, se puede demostrar el impacto internacional del citrato de sildenafil en pacientes con DE. Con el mayor conocimiento de los efectos farmacológicos de los inhibidores de la PDE-5 es probable que en los próximos años se identifiquen empleos adicionales para este agente.

El autor no manifiesta conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carson CC. Long term use of sildenafil. *Expert Opin. Pharmacother.* 4:397-05, 2003.
2. Shakir SA, Wilton LV, Boshier A, et al. Cardiovascular events in users of sildenafil: results first phase of prescription event monitoring in England. *BMJ* 322:651-2, 2001.
3. Corbin JD, Francis SH, Webb DJ. Phosphodiesterase type 5 as a pharmacologic target in erectile dysfunction. *Urology* 60:4-11, 2002.
4. Corbin JD. Mechanisms of action of PDE5 inhibition in erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 16(Suppl 1):S4-7, 2004.
5. Carson CC, Burnett AL, Levine LA, et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 60:12,27, 2002.
6. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 26:279-84, 2003.
7. Vandi Y, Klein L, Nassar S, et al. Affects of sildenafil citrate on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Urology* 59:742-52, 2002.
8. Jackson G. Treatment of erectile dysfunction in patients with cardiovascular disease: guide to drug selection. *Drugs* 64:1533-45, 2004.
9. Kloner RA, Brown M, Prisant LM, et al. Effects of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Am. J. Hypertens.* 14:70-73, 2001.
10. Seidman SN, Roose SP, Menza MA, et al. Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. *Am. J. Psychiatry* 158:1623-30, 2001.
11. Nurnberg HG, Hensley PL. Sildenafil citrate for the management of antidepressant-associated erectile dysfunction. *J. Clin. Psychiatry* 64(Suppl):20-5, 2003.
12. Tignol J, Furland PM, Gomez-Beneyto M, et al. Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men in remission from depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 19:191-9, 2004.
13. Aizenberg D, Weizman A, Barak Y. Sildenafil for selective serotonin reuptake inhibitor induced erectile dysfunction in elderly male depressed patients. *J. Sex. Marital Ther.* 29:297-303, 2003.
14. Raina R, Laken MM, Agrawal A, et al. Long term effect of sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: the three-year followup. *Urology* 62:110-5, 2003.
15. Hong EK, Lapor H, McCullough AR. Time dependent patient satisfaction with sildenafil for erectile dysfunction (ED) after nerve sparing radical prostatectomy. *Int. J. Impot. Res.* 11(Suppl 1):S15-22, 1999.
16. Montorsi F, Guazzoni G, Stromboli LF, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injection of alprostadil: results of a prospective randomized trial. *J. Urol.* 161:1914-5, 1999.
17. Padma-Nathan H, McCullough AR, Guiliani F, et al. Postoperative nightly administration of sildenafil citrate significantly improves the return of normal spontaneous erectile function after bilateral nerve sparing prostatectomy. *J. Urol.* 169(Suppl):375, 2003.
18. Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ. Effect of sildenafil citrate on blood pressure heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medications. *J. Hypertens.* 18:1865-9, 2000.
19. Hermann HC, Chang G, Klugherz BD, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 342:1622-6, 2000.
20. Aruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, et al. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease: a randomized crossover trial. *JAMA* 287:719-25, 2002.
21. Padma-Nathan H, Eardley I, Kloner RA, et al. A four year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 60:67-90, 2002.
22. Carson CC. Sildenafil citrate treatment for erectile dysfunction: rate of adverse events decreases with time. *J. Urol.* 167(Suppl):179, 2002.
23. Hatzichristou DG. Sildenafil citrate: lessons learned from three years of clinical experience. *Int. J. Impot. Res.* 14(Suppl 1):S43-52, 2002.
24. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction. *Urology* 60:28-37, 2002.
25. El-Galley R, Rutland H, Talic R, et al. Long-term efficacy of sildenafil on tachyphylaxis effect. *J. Urol.* 166:927-31, 2001.
26. Laupland KB, Helmersen D, Zygum DA, et al. Sildenafil treatment of primary pulmonary hypertension. *Can. Respir. J.* 1:48-50, 2003.
27. Cubillos-Garzon LA, Casas JP, Morillo CA. Sildenafil in secondary pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 89:101-2, 2003.
28. Gohfrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43(12 Suppl):68S-72S, 2004.

29. Alaeddini J, Uber P, Park MH, et al. Sildenafil in assessment of pulmonary artery reactivity in heart failure. *Congest. Heart. Fail.* 9: 176-8, 2003.
30. Sastry BK, Narashimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43: 1149-53, 2004.
31. Sariam K, Kulinsabaya E, McNicholas TA, et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU International* 90: 836-91, 2002.

Trabajos Distinguidos, Serie Urología , integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada