



# Interacción entre sildenafil y los inhibidores de la calcineurina en trasplantados renales con disfunción eréctil

F. Cofán\*, R. Gutiérrez\*\*, P. Beardo\*\*, J. M. Campistol\*, F. Oppenheimer\* y J. Alcover\*\*

\*Unidad de Trasplante Renal. \*\*Servicio de Urología. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona. Barcelona.

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este estudio piloto consistió en evaluar la interacción potencial del sildenafil con ciclosporina y tacrólimus en un grupo de pacientes trasplantados renales estables con disfunción eréctil (DE).

**Material y métodos:** Se realizó un estudio piloto, prospectivo de interacción de sildenafil en 9 pacientes varones trasplantados renales estables con DE severa (edad media  $50 \pm 8$  años, rango 38-64) en tratamiento con inhibidores de la calcineurina (5 pacientes con ciclosporina y 4 pacientes con tacrólimus). La DE se evaluó mediante: historia, exploración física, cuestionario del IIEF y test de tumescencia nocturna del pene (RigiScan). Cada paciente recibió dos dosis de sildenafil. Se evaluó la eficacia, seguridad y evolución de los niveles sanguíneos de Ciclosporina/tacrólimus. Se determinó la Cmin de ciclosporina y tacrólimus en el período basal y día 1, 4 y 7 después del sildenafil.

**Resultados:** El 89% de los pacientes ( $n = 8$ ) requirieron una dosis completa de 100 mg de sildenafil. Se observó una respuesta clínica positiva en las dos terceras partes de los casos (6 pacientes). En 5 pacientes (55%) sildenafil produjo una respuesta completa, en un paciente la respuesta fue incompleta y en los 3 casos restantes (33%) no se observó respuesta clínica. La terapia con sildenafil fue segura presentando una taquicardia autolimitada en un paciente y leves alteraciones visuales en otro paciente. Los niveles de ciclosporina y tacrólimus se mantuvieron estables a lo largo del estudio en todos los pacientes. No se observaron diferencias significativas en los niveles sanguíneos de ciclosporina (basal:  $120 \pm 47$ ; día 1:  $116 \pm 55$ ; día 4:  $123 \pm 56$  y día 7:  $121 \pm 56$   $p = NS$ ) ni en los niveles de tacrólimus (basal:  $11,6 \pm 1,3$ ; día 1:  $11,9 \pm 1,3$ ; día 4:  $11,1 \pm 1,0$  y día 7:  $11,8 \pm 0,9$   $p = NS$ ).

**Conclusiones:** Sildenafil es un tratamiento eficaz y seguro de la DE del paciente trasplantado renal. El régimen de dosificación recomendado de sildenafil no modifica los niveles valle de ciclosporina y tacrólimus.

**Palabras clave:** **Trasplante renal. Disfunción eréctil. Sildenafil. Ciclosporina. Tacrólimus.**

Recibido: 1-IV-2002.

En versión definitiva: 7-VI-2002.

Aceptado: 11-VI-2002.

**Correspondencia:** Dr. Federico Cofán

Unidad de Trasplante Renal

Hospital Clínico

Villarroel, 170

08036 Barcelona

E-mail: fcofan@medicina.ub.es

## INTERACTION STUDY BETWEEN SILDENAFIL AND CALCINEURIN INHIBITORS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION

### SUMMARY

**Aim:** Hepatic metabolism of sildenafil uses the same metabolic pathway as the calcineurin inhibitors (cyclosporine/tacrolimus), through the CYP3A4 isoenzyme. The aim of this pilot study was to evaluate the potential interaction between sildenafil therapy and circulating levels of cyclosporine and tacrolimus in a group of steady-state renal transplant recipients with erectile dysfunction.

**Material and methods:** A prospective pilot study of sildenafil interactions was carried out in 9 stable male renal transplant recipients with severe erectile dysfunction (mean age  $50 \pm 8$  years, range 38-64). All patients were receiving therapy with calcineurin inhibitors (5 with cyclosporine and 4 with tacrolimus). Erectile dysfunction was evaluated by clinical history, physical examination, International Index of Erectile Function (IIEF) questionnaire and the nocturnal penile tumescence test (RigiScan). Each patient received a first dose of 50 mg of sildenafil, one hour before sexual activity and a second dose at 72 hours of 50 or 100 mg according to the clinical response to the first dose. We evaluated the efficacy and safety of sildenafil and the evolution of cyclosporine-tacrolimus levels. Cyclosporine and tacrolimus trough whole blood concentrations were determined in basal conditions (before starting sildenafil) and on days 1, 4 and 7 after sildenafil therapy.

**Results:** Eighty-nine percent of patients ( $n = 8$ ) required a complete 100 mg dose of sildenafil. There was a positive clinical response in two-thirds of cases (6 patients). In 5 patients (55%) sildenafil administration produced a complete response, in one patient the response was incomplete, and in the remaining 3 cases (33%) no clinical response was observed. Associated side effects included self-limited tachycardia in one patient and mild visual disturbances in another. Cyclosporine and tacrolimus levels remained stable in all patients. There were no significant differences in circulating levels of cyclosporine (basal  $120 \pm 47$ ; day 1:  $116 \pm 55$ ; day 4:  $123 \pm 56$  and day 7:  $121 \pm 56$  ng/ml  $p = NS$ ) or tacrolimus (basal  $11.6 \pm 1.3$ ; day 1:  $11.9 \pm 1.3$ ; day 4:  $11.1 \pm 1.0$  and day 7:  $11.8 \pm 0.9$  ng/ml  $p = NS$ ) over the study period.

**Conclusions:** Sildenafil therapy is safe and effective for the treatment of erectile dysfunction in renal transplant recipients. Recommended therapeutic doses of sildenafil did not modify cyclosporine and tacrolimus trough blood levels.

**Key words:** *Kidney transplantation. Impotence. Sildenafil. Cyclosporine. Tacrolimus.*

### INTRODUCCIÓN

La disfunción sexual es una alteración frecuente en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Aproximadamente el 70% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal presentan algún grado de disfunción sexual y más del 50% de los pacientes en diálisis tienen disfunción eréctil (DE). La etiología de esta alteración es multifactorial y ha sido atribuida a la uremia, alteraciones hormonales, tratamiento farmacológico hipotensor, pato-

logía concomitante (anemia, arteriosclerosis, neuropatía periférica, hiperparatiroidismo) y factores psicosociales<sup>1,2</sup>. Después de un trasplante renal normofuncionante, la función sexual se normaliza en dos terceras partes de los pacientes aunque la DE todavía persiste en una proporción significativa de pacientes<sup>3,4</sup>.

El tratamiento actual de la DE en pacientes con insuficiencia renal crónica consiste en identificar los factores causales potencialmente corregibles (optimizar la dosificación de diálisis, corregir la anemia

con eritropoyetina, tratar el hiperparatiroidismo secundario o revisar el tratamiento farmacológico). Sin embargo, en la mayoría de los casos no es suficiente y debe de realizarse un tratamiento sintomático que clásicamente había consistido en la administración transuretral o intracavernosa de PgE1 y la aplicación de aparatos de vacío. No obstante, se trata de terapias agresivas que en ocasiones son mal toleradas por los pacientes. En casos de ineficacia del tratamiento médico se recurre a la colocación quirúrgica de prótesis de pene<sup>5</sup>.

Recientemente el sildenafil se ha incorporado como tratamiento conservador de la DE en los pacientes en diálisis y trasplante renal, destacando por su relativa eficacia y fácil administración por vía oral<sup>6,7</sup>. Todavía no se dispone de experiencia en la utilización de apomorfina sublingual en los pacientes urémicos o trasplantados renales<sup>8</sup>.

El citrato de sildenafil es un inhibidor selectivo de la guanosina monofosfato cíclica (cGMP)fosfodiesterasa específico tipo 5 (FDE-5), que es el isoenzima principal responsable de la degradación del cGMP en el cuerpo cavernoso humano. GMP cíclico es el segundo mensajero del óxido nítrico (NO) y el principal mediador de la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso facilitando el flujo de sangre al pene (factor clave en la erección del pene)<sup>9</sup>. El sildenafil utiliza predominantemente la misma vía metabólica hepática que los inhibidores de la calcineurina (isoenzima CYP3A4). Desde el punto de vista teórico, sildenafil puede interferir con los niveles de ciclosporina/tacrolimus con la consiguiente repercusión en la función del injerto. La experiencia de sildenafil en el trasplante renal y el análisis de la interacción potencial con los inhibidores de la calcineurina es limitado.

El objetivo principal de este estudio piloto de interacción farmacológica consistió en evaluar el efecto del tratamiento con sildenafil en los niveles de ciclosporina y tacrolimus en pacientes trasplantados renales estables con DE.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto de interacción de sildenafil en 9 pacientes varones trasplantados renales estables tratados con inhibidores de la calcineurina y afectados de disfunción eréctil (edad media  $50 \pm 8$  años, rango 38-64). Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y el estudio fue aprobado por el comité ético local. Las características clínicas de los pacientes están reflejadas en la tabla I. Todos los pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de la calcineurina (5 pacientes con ciclosporina y 4 pa-

**Tabla I.** Características clínicas y demográficas de los pacientes (IRC: insuficiencia renal crónica)

Edad (años)	50 $\pm$ 8 (38=64)
Tratamiento inmunosupresor	
Ciclosporina-Pdn	n = 5
Tacrolimus-Pdn	n = 4
Duración hemodiálisis (meses)	37 $\pm$ 38 (7-119)
Duración del trasplante (meses)	40 $\pm$ 28 (10-96)
Función renal (mg/dl)	1,7 $\pm$ 0,3 (1,4-2,5)
Etiología de la IRC	
Glomerulonefritis crónica	n = 2
Nefroangiosclerosis	n = 3
Diabetes mellitus	n = 1
Desconocida	n = 3

cientes con tacrolimus). El estudio se realizó en un grupo seleccionado de pacientes. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Edad mayor de 65 años; tiempo de evolución del trasplante inferior a 10 meses; aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min; episodio de rechazo renal agudo en los últimos 3 meses; tratamiento simultáneo con inhibidores o inductores del citocromo P4503A4 o tratamiento con nitratos; enfermedad cardiovascular clínica previa (coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, cerebrovascular o vascular periférica); hipotensión mantenida (TAS < 100) o tratamiento hipotensor con más de dos fármacos; hepatopatía activa; trastornos hemorrágicos recientes; descoagulación sistémica; úlcera péptica activa o reciente; administración concomitante de otros tratamientos para la disfunción eréctil; trastornos hereditarios degenerativos de la retina y enfermedades anatómicas del pene.

La DE se evaluó mediante: historia y exploración física cuestionario del Índice Internacional de disfunción eréctil (*International Index of Erectile Dysfunction-IIIEF*) y el test de tumescencia nocturna del pene (RigiScan<sup>®</sup>, Dacomed Corporation, Minneapolis, USA). El diagnóstico de DE se estableció en base a criterios clínicos comúnmente aceptados<sup>10</sup> acompañado de un score delIIIEF inferior a 26 puntos y la confirmación mediante evaluación nocturna con RigiScan<sup>®</sup>.

Cada paciente recibió una primera dosis de 50 mg de sildenafil vía oral administrado a las 23:00 horas, una hora antes de la actividad sexual. Después de 72 horas, el paciente tomó a la misma hora una segunda dosis de 50 mg de sildenafil si la respuesta a la primera dosis había sido completa o de 100 mg si la respuesta a la primera dosis había sido incompleta o no había habido respuesta. El tratamiento con ciclosporina-Neoral (4-6 mg/kg/día) y tacrolimus (0,05-0,1 mg/kg/día) se administró en ayunas a todos los pacientes a las 8:00 y 20:00. Los

niveles de ciclosporina y tacrólimus se determinaron a las 8:00 AM después de 12 horas de la última dosis según el esquema siguiente: Basal (antes de iniciar Sildenafil), día 1 (9 horas después de la segunda dosis), día 4 y día 7.

La monitorización de los niveles valle de ciclosporina se realizó mediante inmunoensayo EMIT (Dade-Behring, Palo Alto, USA) con anticuerpo monoclonal, adaptado a un analizador Cobas-Mira (rango terapéutico: 50-350 mg/ml). Los niveles valle de tacrólimus se analizaron mediante sistema MEIA con anticuerpos monoclonales en un analizador IMx (Abbott, Illinois, USA) (rango terapéutico: 5-15 mg/mL). La dosificación del tratamiento inmunosupresor para cada paciente no se había modificado en los 3 meses previos al inicio del estudio.

La respuesta clínica al tratamiento se realizó mediante la valoración de las 5 primeras preguntas del test IIEF (relacionadas directamente con la definición de la disfunción eréctil). La respuesta completa al tratamiento se definió como la obtención una erección adecuada y suficiente para mantener una actividad sexual completa y satisfactoria confirmada con un score de 5 en las cinco primeras preguntas del IIEF). La respuesta incompleta se definió como la aparición de una tumescencia del pene que permite una penetración transitoria pero no permite una relación sexual completa. La ausencia de respuesta al tratamiento se definió como la ausencia de tumescencia peneana o una ligera tumescencia que no permite la penetración.

## RESULTADOS

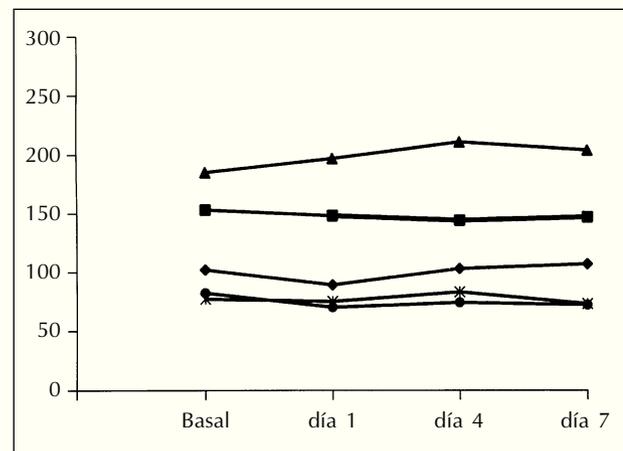
Todos los pacientes presentaron una DE severa con una score total del IIEF entre 6 y 10 y cuya puntuación específica para las preguntas 1 a 5 fue de 0-1. El test nocturno mediante Rigiscan® confirmó el diagnóstico de DE. El 89% de los pacientes (n = 8) requirieron una dosis de 100 mg de sildenafil en la segunda administración. Se observó una respuesta clínica favorable al tratamiento en las dos terceras partes de los casos (6 pacientes). En 5 pacientes (55%) sildenafil produjo una respuesta completa. En un paciente (11%) se observó una respuesta incompleta (puntuación de 2 en las cinco primeras preguntas del IIEF). En los 3 casos restantes (33%) no se observó respuesta clínica al sildenafil. La ausencia de respuesta se produjo en un paciente con diabetes mellitus y en dos pacientes con una duración del trasplante superior a 5 años. La respuesta completa se produjo en 4 pacientes con la dosis de 100 mg de sildenafil y en un paciente con la dosis de 50 mg.

El tratamiento con sildenafil fue seguro presentando una taquicardia autolimitada en un paciente y leves alteraciones visuales en otro caso. En ambos pacientes, la segunda dosis de sildenafil fue de 100 mg y no se observó respuesta clínica (tabla II).

Los niveles de ciclosporina y tacrólimus se mantuvieron estables a lo largo del estudio en todos los pacientes. No se observaron diferencias significativas en los niveles de ciclosporina entre el estudio basal (120 ± 47, rango 77-185), día 1 (116 ± 55, rango 70-197), día 4 (123 ± 56, rango 74-211) y día 7 (121 ± 56, rango 72-204) (p = NS) (fig. 1). Del mismo modo, no existieron diferencias significativas en los niveles de tacrólimus entre el estudio basal (11,6 ± 1,3, rango 10,1-13,2), día 1 (11,9 ± 1,3, rango 10,2-13,3), día 4 (11,1 ± 1,0, rango 9,0-12,0) y día 7 (11,8 ± 0,9, rango 11,0-13,0) (p = NS) (fig. 2).

**Tabla II.** Evaluación de la respuesta y seguridad del tratamiento con sildenafil en receptores de un trasplante renal (ISS: tratamiento inmunosupresor; CyA: ciclosporina)

N	Edad	Tratamiento			Respuesta	Efectos secundarios
		ISS	1.ª dosis	2.ª dosis		
1	55	CyA	50	100	Incompleta	-
2	47	CyA	50	100	Completa	-
3	54	CyA	50	100	Completa	-
4	64	CyA	50	100	No respuesta	-
5	53	CyA	50	100	No respuesta	Alteraciones visuales
6	51	Tacrólimus	50	100	Completa	-
7	38	Tacrólimus	50	100	No respuesta	Taquicardia
8	48	Tacrólimus	50	50	Completa	-
9	53	Tacrólimus	50	100	Completa	-



**Fig. 1.**—Evolución de los niveles de ciclosporina (Cmin) después del tratamiento con sildenafil.

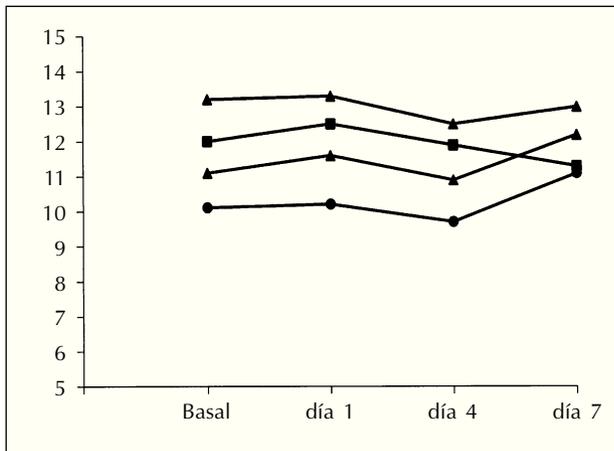


Fig. 2.—Evolución de los niveles de tacrólimus (Cmin) después del tratamiento con sildenafil.

## DISCUSIÓN

El trasplante renal (TR) constituye actualmente el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica terminal debido a la mejor supervivencia del paciente y la mejor calidad de vida en comparación con la diálisis<sup>11</sup>. Después de un TR funcional se consigue corregir la disfunción sexual en aproximadamente un 70% de los pacientes. El TR tiende a normalizar los cambios hormonales de la uremia, incrementa la libido, corrige la disfunción eréctil y mejora la fertilidad. Sin embargo en algunos pacientes no se observa mejoría de la función eréctil e incluso la función sexual puede empeorar a pesar de un TR funcional. Esta situación se observa especialmente en pacientes con enfermedad vascular arteriosclerótica importante, neuropatía diabética severa o que reciben un tratamiento hipotensor con múltiples fármacos. Incluso puede desarrollarse una DE postrasplante renal debido a factores quirúrgicos (anastomosis de la arteria renal a la arteria hipogástrica con estenosis arteriosclerótica de la arteria hipogástrica contralateral)<sup>3-5</sup>.

Sildenafil ha contribuido al tratamiento conservador de la DE. Sildenafil es rápidamente absorbido después de la administración oral, con una biodisponibilidad del 40% y un tiempo para Cmax de 30 a 120 minutos (media 60 minutos). Se une a proteínas plasmáticas en un 95% y su metabolismo es hepático. El principal metabolito es un N-desmetil metabolito que tiene una capacidad de inhibir la FDE-5 del 50%. La excreción es a través de las heces con una vida media de eliminación de 4 horas. La dosis recomendada es de 50 mg/día (rango de 25-100 mg/día) administrada 1 hora antes de la activi-

dad sexual con una frecuencia máxima de una diaria<sup>9,12</sup>.

En la mayoría de los estudios clínicos en la población general se ha demostrado una eficacia global entre el 40-80% de los pacientes afectados de DE de diferentes causas, con una media del 70%<sup>13</sup>. Las recomendaciones actuales del fabricante permiten la utilización de sildenafil en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) pero con una dosis inicial de 25 mg. En los últimos años se ha publicado la eficacia de sildenafil en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal con una eficacia variable (30-80%), un esquema de dosificación de 25-100 mg y con escasos efectos secundarios<sup>14-19</sup>.

La experiencia de sildenafil en el trasplante renal es limitada y tampoco se ha analizado en profundidad la interacción potencial entre el sildenafil con el tratamiento con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina/tacrólimus). Prieto y cols., en un estudio clínico, observó una eficacia del sildenafil en el 60% de pacientes trasplantados renales con DE, utilizando dosis de 25-50 mg y con un 12% de efectos secundarios leves. La eficacia de sildenafil se asoció de forma inversamente proporcional a la duración de la diálisis previa al trasplante<sup>7</sup>. Estos resultados son similares a los observados en nuestra serie con un 55% de respuesta clínica completa. Malvaud y cols. evaluó el efecto de sildenafil sobre la fisiología renal en pacientes trasplantados renales, observando un aumento del filtrado glomerular y una descenso en la resistencia vascular renal, atribuidos a la vasodilatación sistémica que produce<sup>20</sup>. Resultados similares fueron obtenidos por Rostaing y cols.<sup>21</sup>.

En general, sildenafil es seguro con leves efectos adversos como cefalea (11-16%), rubor facial (10%), congestión nasal (4%) y dispepsia (4-8%). Con una menor frecuencia se ha descrito alteraciones visuales leves (2,7%), diarrea (2,6%), vértigo (2,2%), rash (2,2%) y artralgias (2,0%)<sup>12,22</sup>. De forma excepcional, se ha publicado un caso de insuficiencia renal aguda con sildenafil<sup>23</sup>. Está contraindicado de forma absoluta la utilización simultánea de sildenafil y nitratos, debido a que sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos. La administración en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o pacientes que reciben múltiples fármacos hipotensores debe individualizarse e incluso se desaconseja ya que se han descrito complicaciones cardiovasculares graves a pesar de no haber recibido tratamiento simultáneo con nitratos<sup>24</sup>. Recientemente se ha publicado el caso de un paciente en hemodiálisis sin enfermedad cardiovascular que desarrolló hipotensión sintomática después de la ad-

ministración de sildenafil<sup>25</sup>. En nuestra experiencia, la administración de sildenafil en pacientes trasplantados renales fue bien tolerada.

La vía metabólica de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) es principalmente hepática a través del citocromo P450 especialmente la isoenzima CYP3A4. Existen numerosas interacciones farmacológicas con los inhibidores de la calcineurina especialmente con fármacos que utilizan el mismo sistema enzimático hepático. Los fármacos inductores del citocromo P4503A4 (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, etc.) aumentan el metabolismo hepático de la ciclosporina/tacrólimus ocasionando un descenso en los niveles plasmáticos. Por el contrario, los inhibidores del citocromo P4503A4 (itraconazol, ketoconazol, verapamil, diltiazem, eritromicina, etc.) inhiben el metabolismo hepático ocasionando un aumento en los niveles plasmáticos. La utilización de estos fármacos obliga a una estrecha monitorización de los niveles de estos inmunosupresores por su efecto sobre el funcionamiento del injerto renal<sup>26,27</sup>.

Desde el punto de vista teórico, puede existir una interacción potencial entre sildenafil y los inhibidores de la calcineurina en base a dos evidencias. En primer lugar debido a que sildenafil tiene un metabolismo hepático predominante a través de la misma vía metabólica que la ciclosporina/tacrólimus (isoenzima CYP3A4). Y, en segundo lugar, sildenafil es también un inhibidor débil de estas isoenzimas. Sin embargo, nuestro estudio demuestra que sildenafil no produce interacciones con ciclosporina y tacrólimus. Después de una estrecha monitorización, se observó que los niveles de los inhibidores de la calcineurina permanecieron estables a lo largo del estudio. Únicamente existe otro estudio realizado por Christ y cols. en el cual tampoco se observó una interacción farmacocinética de sildenafil con tacrólimus, aunque en este estudio no se analizó su efecto sobre ciclosporina<sup>28</sup>. Por el contrario, en este estudio se observó que la farmacocinética de sildenafil y su metabolito UK103,320 estaba alterada con un incremento en la C<sub>max</sub>, del área bajo la curva y de la vida media de eliminación, atribuyéndolo al efecto de tacrólimus o la medicación concomitante<sup>28</sup>.

El bajo grado de inhibición de sildenafil sobre el sistema CYP3A4, el régimen de dosificación recomendado (con una frecuencia máxima de una dosis al día) y la administración habitualmente intermitente condiciona que no se produzca una interacción significativa con los inhibidores de la calcineurina. Se desconoce si la administración prolongada y repetida de sildenafil puede ser capaz de inducir interacción, aunque dicha administración

es poco probable que se produzca. Todavía son necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes y la realización de estudios farmacocinéticos (niveles de C<sub>2</sub> o AUC) para evaluar la eficacia y seguridad de sildenafil en el trasplante renal.

En conclusión, sildenafil es un tratamiento eficaz y seguro de la disfunción eréctil del paciente trasplantado renal. El régimen de dosificación recomendado de sildenafil no modifica los niveles sanguíneos de ciclosporina o tacrólimus.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Toorians AW, Janssen E, Laan E y cols.: Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2654-63, 1997.
2. Ayub W, Fletcher S: End-stage renal disease and erectile dysfunction. Is there any hope? *Nephrol Dial Transplant* 15: 1525-8, 2000.
3. Malavaud B, Rostaing L, Rischmann P, Sarramon JP, Durand D. High prevalence of erectile dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 69: 2121-4, 2000.
4. Diemont WL, Vrugink PA, Meuleman EJ, Doesburg WH, Lemmens WA, Berden JH: Sexual dysfunction after renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 35: 845-51, 2000.
5. Palmer BF: Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 10: 1381-8, 1999.
6. Bellighieri G, Santoro D, Lo Forti B, Mallamace A, De Santo RM, Savica V: Erectile dysfunction in uremic dialysis patients: diagnostic evaluation in the sildenafil era. *Am J Kidney Dis* 38 (Supl. 1): S115-7, 2001.
7. Prieto Castro RM, Anglada Curado FJ, Regueiro López JC y cols.: Treatment with sildenafil citrate in renal transplant patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 88: 241-3, 2001.
8. Von Keitz AT, Stroberg P, Bukofzer S, Mallard N, Hibberd A: European multicentre study to evaluate the tolerability of apomorphine sublingual administered in a forced dose-escalation regimen in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 89: 409-15, 2002.
9. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 57: 967-89, 1999.
10. NIH Consensus Conference: Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 270: 83-90, 1993.
11. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342: 605-12, 2000.
12. 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 Impot Res* 10: 69-73, 1998.
13. Osterloh IH, Collins M, Wicker P, Wagner G. Sildenafil citrate (VIAGRA): overall safety profile in 18 double-blind, placebo controlled, clinical trials. *Int J Clin Pract* (Supl. 10) 2: 3-5, 1999.
14. Juergense PH, Botev R, Wuertel D, Finkelstein SH, Smith JD, Finkelstein FO. Erectile dysfunction in chronic peritoneal dialysis patients: incidence and treatment with sildenafil. *Perit Dial Int* 21: 355-9, 2001.
15. Turk S, Karalezli G, Tonbul HZ y cols.: Erectile dysfunction and the effects of sildenafil treatment in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1818-22, 2001.

## F. COFÁN y cols.

16. Siegel R, Grossman E: Timing of sildenafil therapy in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1719-20, 2001.
17. Punzo G, Maggi S, Ponzio R, Costarella M, Gentile V: Use of sildenafil in the chronic uremic patient. *Minerva Urol Nefrol* 53: 39-43, 2001.
18. Chen J, Mabweesh NJ, Greenstein A, Nadu A, Matzkin H: Clinical efficacy of sildenafil in patients on chronic dialysis. *J Urol* 165: 819-21, 2001.
19. Rosas SE, Wasserstein A, Kobrin S, Feldman HI: Preliminary observations of sildenafil treatment for erectile dysfunction in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37: 134-137, 2001.
20. Malavaud B, Rostaing L, Tran-Van T, Tack I, Ader JL: Transient renal effects of sildenafil in male kidney transplant recipients. *Transplantation* 72: 1331-3, 2001.
21. Rostaing L, Tran-Van T, Ader JL: Increased glomerular filtration rate in kidney transplant recipients who take sildenafil. *N Engl J Med* 342: 1679-80, 2000.
22. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA and Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 338: 1397-404, 1998.
23. Chang CH, Hung CJ, Chian SS, Yang AH: Acute renal failure in a young man, 9 days after a 5-h persisting erection following Viagra: is there a causal relationship? *Nephrol Dial Transplant* 14: 2045-7, 1999.
24. Kloner RA: Cardiovascular risk and sildenafil. *Am J Cardiol* 86 (2A): 57F-61F, 2000.
25. Mohamed EA, MacDowall P, Coward RA: Timing of sildenafil therapy in dialysis patients lessons following an episode of hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 15: 926-7, 2000.
26. Kelly PA, Wang H, Napoli KL, Kahan BD, Strobel HW: Metabolism of cyclosporine by cytochromes P450 3A9 and 3A4. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 24: 321-8, 1999.
27. Mignat C: Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. *Drug Saf* 16: 267-78, 1997.
28. Christ B, Brockmeier D, Hauck EW, Friemann S: Interactions of sildenafil and tacrolimus in men with erectile dysfunction after kidney transplantation. *Urology* 58: 589-93, 2001.