



# Enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sexualidad

## *Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Sexuality*

Sebastián Galvis-Acevedo<sup>1</sup> Daniela Rivas-Escobar<sup>1</sup> Liliana Arias-Castillo<sup>1</sup>   
Herney Andrés García-Perdomo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Cirugía/Urología, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia

**Dirección para correspondencia** Sebastián Galvis Acevedo, MD, Cl. 4b #36-00, Cali, Valle del Cauca, Colombia  
(e-mail: sebastian.galvis@correounivalle.edu.co).

Urol Colomb 2022;31(3):e121–e129.

### Resumen

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la primera causa de muerte en todo el mundo, y la principal causa de años de vida perdidos por discapacidad (AVADs) en los adultos. Sus factores de riesgo son muy prevalentes en la población, y su ocurrencia se ha asociado con disfunción sexual tanto en hombres como en mujeres, debido a que comparten un mecanismo fisiopatológico similar en el caso de la disfunción eréctil en los hombres y potencialmente en la disfunción sexual femenina. Además, los trastornos mentales asociados (principalmente ansiedad y depresión) y los efectos adversos de los medicamentos antihipertensivos y antidepressivos también contribuyen a las disfunciones sexuales. Por otro lado, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iFDE5s) han demostrado seguridad y beneficios cardiovasculares en los hombres, y en las mujeres hay evidencia creciente de su utilidad en las disfunciones sexuales. En esta revisión, se presentan las implicaciones de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y su tratamiento en la vida sexual de hombres y mujeres, los efectos cardiovasculares de los tratamientos de las disfunciones sexuales, y la consejería a los pacientes.

### Palabras Clave

- ▶ enfermedad cardiovascular
- ▶ sexualidad
- ▶ antidepressivos
- ▶ inhibidores de la fosfodiesterasa 5

### Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide and the leading cause of disability-adjusted life years (DALYs). Its risk factors are very prevalent in the population, and its occurrence has been associated with sexual dysfunction in both men and women, because they share a similar pathophysiological mechanism in the case of erectile dysfunction in men and potentially in female sexual dysfunction. Furthermore, associated mental disorders (mainly anxiety and depression) and the adverse effects of antihypertensive drugs and antidepressants also contribute to sexual dysfunction. On the other hand, phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5is) have shown safety and cardiovascular benefits in men, and in women there is growing evidence of their usefulness in female sexual dysfunctions. The present review describes the implications of atherosclerotic cardiovascular disease and its treatment on the sexual lives of men and women, the cardiovascular effects of the treatments for sexual dysfunctions, and patient counseling.

### Keywords

- ▶ cardiovascular disease
- ▶ sexuality
- ▶ antidepressants
- ▶ phosphodiesterase 5 inhibitors

**recibido**  
30 de diciembre de 2021  
**aceptado**  
07 de marzo de 2022

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-1746202>.  
ISSN 0120-789X.  
e ISSN 2027-0119.

© 2022. Sociedad Colombiana de Urología. All rights reserved.  
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)  
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

## Introducción

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) incluye cuatro entidades: enfermedad de la arteria coronaria (EAC) o enfermedad cardíaca isquémica (ECI), accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad arterial periférica, y aterosclerosis aórtica.<sup>1</sup> En el 2019, la EAC y el ACV fueron las principales causas de años de vida ajustados por discapacidad (AVADs) en los grupos de edad de 50 a 74 años y de 75 años o más.<sup>2</sup> A pesar de que su incidencia está disminuyendo en países desarrollados,<sup>3</sup> aún constituye la principal causa de muerte en todo el mundo.

Existe una diferencia en la distribución de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCVs) entre las mujeres y los hombres, así como de la carga de la ECVA. Las mujeres jóvenes tienen una menor tendencia a desarrollar ECVA, pero alcanzan a los hombres entre los 60 y 79 años y los superan después de los 80 años. El impacto de los FRCVs sobre el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) es más potente en mujeres comparado con hombres; sin embargo, la carga de los FRCVs es mayor en los hombres, a saber: el 80% de los fumadores son hombres; tienen el colesterol de lipoproteínas de alta densidad más bajo y mayor colesterol de lipoproteínas de baja densidad; tienen una prevalencia mayor de hipertensión arterial (HTA) y menores tasas de HTA controlada que mujeres menores de 60 años; y tienen un exceso de diabetes mellitus del 30% en comparación con las mujeres.<sup>4</sup> Estas diferencias revelan un dimorfismo sexual en la ECVA. La depresión y la ansiedad hacen parte de las diez primeras causas de los AVADs, y ambas son prevalente en pacientes con ECVA.<sup>5</sup> Adicionalmente, estos trastornos mentales tienen impacto en la salud sexual,<sup>6</sup> y su tratamiento con medicamentos antidepresivos puede tener efectos negativos a nivel cardiovascular.<sup>7,8</sup> El uso de medicamentos antidepresivos como los antidepresivos tricíclicos tiene efectos a nivel cardiovascular y son de amplio uso en la población, lo que constituye una carga adicional para desenlaces cardiovasculares más allá de los FRCVs tradicionales. Los principales objetivos de la presente revisión narrativa son describir las implicaciones de la ECVA en las disfunciones sexuales, el impacto a nivel cardiovascular de los medicamentos usados para el tratamiento de las disfunciones sexuales (inhibidores de la fosfodiesterasa 5 [iFDE5s], antidepresivos), y la consejería a los pacientes.

## Métodos

Se realizó una búsqueda en inglés de la literatura en las bases de datos MEDLINE vía PubMed, Ovid y Embase, desde 1995 hasta 2021, con las siguientes palabras claves: *cardiovascular diseases and sexuality; cardiovascular disease and sexual dysfunction and female; cardiovascular diseases and phosphodiesterase 5 inhibitors; cardiovascular disease and sexuality and counseling; and cardiovascular disease and antidepressants*. Se aclara que se trata de una revisión narrativa, no de una revisión sistemática/metaanálisis.

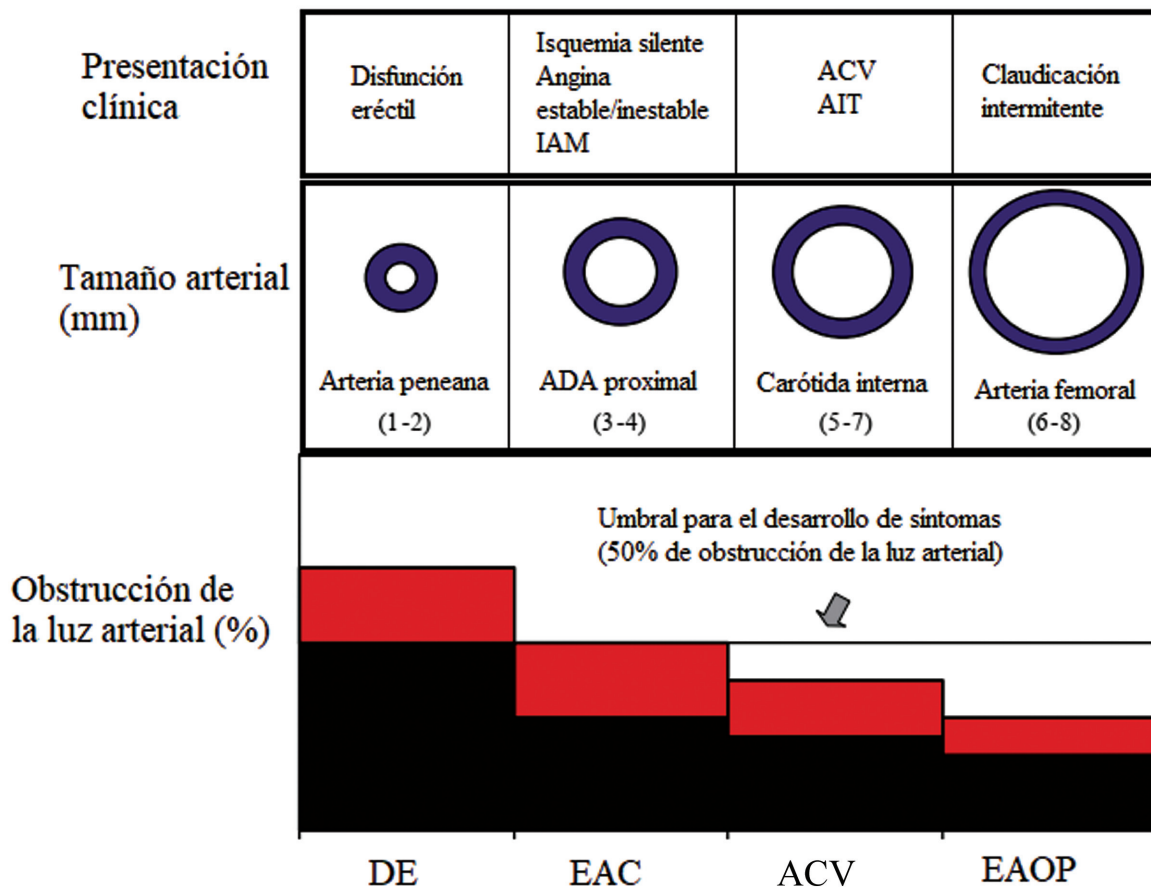
## Fisiopatología de la ECVA y la Disfunción Eréctil (DE) en Hombres

La función eréctil se puede afectar por la aterosclerosis, que conduce a alteración de la relajación del músculo liso (dependiente e independiente del endotelio) y, posteriormente, por la oclusión de las arterias cavernosas por ateromas. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son: aterogénesis con oxidación de lípidos, disfunción endotelial (pérdida de sus propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas), inflamación crónica subclínica, envejecimiento vascular, y deficiencia de andrógenos.<sup>9</sup>

En el endotelio, ocurre un desbalance entre sustancias vasoconstrictoras (endotelina 1, angiotensina II) y vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaglandinas E<sub>2</sub>). Esto se puede explicar por la hipótesis del tamaño arterial, que postula que la aterosclerosis se manifestará más tempranamente en aquellos vasos de menor calibre; además, un mismo grado de disfunción endotelial se hace más sintomático en las arterias más pequeñas debido a la superficie endotelial mayor. Esto quiere decir que, para una carga aterosclerótica dada, las arterias más pequeñas peneanas estarán obstruidas antes que las arterias coronarias (►Figura 1).<sup>10</sup> Se ha descrito que, a los 38 meses (~ 3 años) del diagnóstico de la DE, aparecen los eventos cardiovasculares (ECVs) aún en ausencia de lesiones coronarias obstructivas, lo que se podría explicar por la inflamación de bajo grado que promueve la ruptura de una placa aterosclerótica coronaria.<sup>11</sup> Por lo anterior, se ha postulado que la DE en cerca del 70% de los pacientes es un predictor independiente de ECVA y de todas las causas de mortalidad, sobretodo en pacientes con categoría intermedia de riesgo cardiovascular.<sup>11-13</sup> Lo anterior constituye un período para intervenir y prevenir los ECVs futuros.

También se ha descrito que la disminución de la testosterona endógena es un factor de riesgo independiente que aumenta el riesgo de ECVs mayores y la mortalidad en hombres con ECVA y DE, ya que está involucrada en el envejecimiento temprano de la vasculatura. La baja testosterona plasmática se ha asociado con ECVs adversos mayores como son el ACV no fatal, el IAM no fatal, y la muerte cardiovascular en pacientes hipertensos.<sup>14,15</sup> No obstante, otros estudios asocian la terapia de remplazo de testosterona con el aumento del volumen de la placa coronaria no calcificada medido por tomografía computarizada (TC)<sup>16</sup> y con ECVs adversos.<sup>17</sup> Se requieren más estudios para esclarecer esta asociación.<sup>15</sup>

Cuanto mayor el número de arterias coronarias lesionadas o mayor cronicidad de la enfermedad de la arteria coronaria (EAC), mayor es la prevalencia de la DE. La prevalencia de la EAC silente detectada mediante angiografía en la población general es del 4%, mientras que en los hombres con DE es del 20%. Estudios<sup>9</sup> con imágenes (TC) también han detectado placas ateroscleróticas subclínicas y calcificación de la arteria coronaria en pacientes asintomáticos con DE. La DE conserva su valor pronóstico en pacientes con alto riesgo cardiovascular; sin embargo, en hombres con un bajo riesgo (hombres jóvenes) predomina la DE psicogénica, por lo que su valor predictivo de ECV disminuye en este grupo. El valor



**Fig. 1** Dibujo esquemático de la afectación aterosclerótica de diferentes lechos vasculares. El segmento inferior muestra el porcentaje de obstrucción del lumen arterial. Una reducción > 50% en el tamaño de la luz de la arteria es el umbral angiográfico requerido para el desarrollo de los síntomas. La franja negra de la figura representa la carga de placa en un paciente con DE aislada. La franja roja representa un estadio posterior de la enfermedad aterosclerótica con una mayor carga de placa en un paciente con EAC clínicamente evidente. Abreviaturas: ACV, accidente cerebrovascular; AIT, ataque cerebrovascular isquémico transitorio; DE, disfunción eréctil; EAC, enfermedad de la arteria coronaria; EAOP, enfermedad arterial oclusiva periférica; ECV, evento cardiovascular; IAM, infarto agudo de miocardio. Fuente: Adaptado de Montorsi et al.<sup>10</sup>

predictivo de la DE para ECV no aporta utilidad adicional a la predicción evaluada con el puntaje de riesgo de Framingham a pesar de que la DE se asocia independientemente con más riesgo de incidencia de ECV (la DE mejora la reclasificación neta del riesgo cardiovascular a 10 años en 3,1%, lo que no es estadísticamente significativo).<sup>18</sup>(-Tabla 1).

**Disfunción Sexual Femenina de Origen Vascular**

Al igual que en los hombres, los FRCVs podrían afectar la función sexual femenina por medio de la inducción de estados de insuficiencia vascular en el lecho arterial vaginal hipogástrico y clitoriano mediados por cambios en el tono del músculo liso vascular y no vascular. El clítoris y el

**Tabla 1** Número de personas según su nivel de riesgo cardiovascular con reclasificación de categoría de riesgo después de inclusión del estado de disfunción eréctil

| Probabilidad de ECVA a 10 años | Casos sin ECVA |      | 10-19% | ≥ 20% | Total | Casos de ECVA |      | 10-19% | ≥ 20% | Total |
|--------------------------------|----------------|------|--------|-------|-------|---------------|------|--------|-------|-------|
|                                | < 5%           | 5-9% |        |       |       | < 5%          | 5-9% |        |       |       |
| < 5%                           | 27             | 3    | 0      | 0     | 30    | 46            | 2    | 0      | 0     | 48    |
| 5-<10%                         | 1              | 111  | 2      | 0     | 114   | 4             | 37   | 3      | 0     | 44    |
| 10-<20%                        | 0              | 11   | 327    | 12    | 350   | 0             | 2    | 36     | 4     | 42    |
| ≥ 20%                          | 0              | 0    | 27     | 381   | 408   | 0             | 0    | 2      | 19    | 21    |
| <b>Total</b>                   | 28             | 125  | 356    | 393   | 902   | 50            | 41   | 41     | 23    | 155   |

Abreviaturas: ECVA, enfermedad cardiovascular.

Se muestra la estimación de las probabilidades de ECV con el puntaje de Framingham y estado de disfunción eréctil entre casos con ECV y sin ECV. Ambos modelos están ajustados por la edad. Los valores en negrita indican los sujetos no reclasificados. Fuente: Araujo et al.<sup>18</sup>

pene comparten el mismo patrón de expresión de marcadores moleculares involucrados en las vías contráctiles y de relajación, y estudios preclínicos<sup>9</sup> muestran la mediación del óxido nítrico y del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La vía de señalización de la proteína quinasa asociada a Rho ha sido postulada como mediadora de la contracción del músculo en el cuerpo cavernoso del clítoris.<sup>19</sup> En estudios preclínicos<sup>19,20</sup> en modelos de ratas, se ha inducido aterosclerosis en el lecho de la arteria ilio-hipogástrica-pudenda, lo que provoca una disminución en el flujo sanguíneo clitoriano y vaginal, y se ha encontrado que la vía óxido nítrico-GMPc-FDE5 tiene un rol en la modulación del flujo y relajación del músculo liso no sólo en el clítoris, sino también en la vagina.

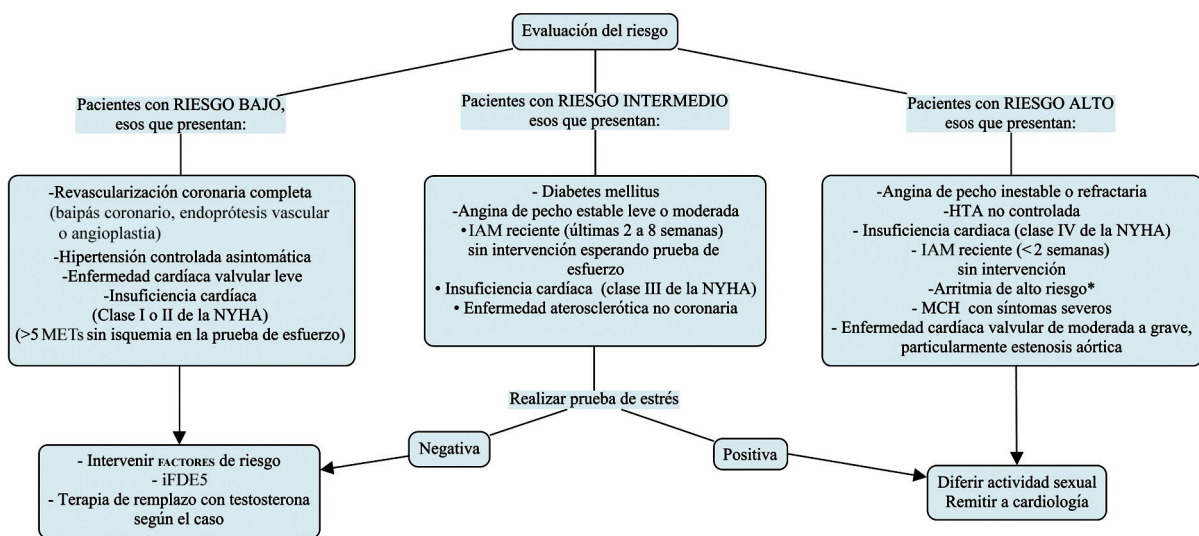
Con respecto a los hombres, las mujeres presentan las siguientes diferencias: sus vasos sanguíneos hipogástricos difieren sólo en su menor diámetro, la presentación clínica de la ECVA es menos percibida, el impacto de los FRCVs sobre los ECVs es mayor, y el número absoluto de muertes anuales por enfermedad cardiovascular en mujeres excede el de los hombres. No se conoce bien la explicación de este dimorfismo sexual.<sup>4,19,20</sup>

Por otro lado, los efectos cardiovasculares de los estrógenos se han asociado con las dosis. La ausencia o disminución de la producción de estrógenos se ha relacionado con disfunción endotelial y aumento de los niveles séricos de IL-6 y FNT- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) en ratas ooforectomizadas. Por el contrario, el estradiol a altas dosis tiene el efecto contrario. En células endoteliales derivadas de la arteria ilíaca femenina, el pretratamiento con estrógenos disminuye la expresión de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y de la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) (implicadas en procesos inflamatorios vasculares). Las arterias ilíacas de las mujeres posmenopáusicas exhiben una pared más gruesa comparada a la de la mujer en edad reproductiva.<sup>21</sup>

Las diferencias en los estudios sobre la disfunción sexual femenina de origen vasculogénica en comparación con la DE vasculogénica en hombres se ha explicado por metodologías disímiles utilizadas en las mujeres, puesto que los desenlaces medidos se han centrado especialmente en la satisfacción sexual, pero poco en los factores orgánicos asociados a la enfermedad aterosclerótica. Por lo tanto, se ha establecido que la insatisfacción sexual subjetiva como una medida de resultado podría respaldar la asociación menos fuerte entre disfunción sexual y ECVA en las mujeres. Por esta razón, se ha propuesto que el lecho vascular genital femenino debería ser evaluado con métodos objetivos, validados y estandarizados, como la ecografía Doppler.<sup>19,20</sup>

### Efectos Cardiovasculares Agudos de la Actividad Sexual

La actividad sexual se asocia con cambios en la presión arterial y la frecuencia cardiaca. La presión arterial máxima asociada con la actividad sexual se produce al inicio de la fase de meseta de la respuesta sexual, y disminuye rápidamente durante el orgasmo.<sup>22</sup> El gasto energético medido en equivalentes metabólicos de tarea (*metabolic equivalents of task*, METs, en inglés) de la actividad sexual se ha comparado con un tipo de actividad física de intensidad leve a moderada (de 3 a 4 METs) en una población sana.<sup>23</sup> La medición de la capacidad del ejercicio mediante la prueba de esfuerzo cardiaca<sup>24</sup> es útil, pues ayuda a orientar la prescripción de actividad sexual en los pacientes de acuerdo a su nivel de riesgo de ECV (→Figura 2). Esta prueba también es útil para la estratificación coronaria no invasiva, y su utilidad es aún mayor en aquellos pacientes con una baja probabilidad clínica pretest de EAC dada por el puntaje de riesgo de Diamond y Forrester, por lo que sirve más para descartar la EAC que para confirmarla.<sup>25</sup>



**Fig. 2** Evaluación del riesgo de eventos cardiovasculares con la actividad sexual en hombres con DE y ECV. Abreviaturas: DE, disfunción eréctil; ECVA, enfermedad cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; IAM, infarto agudo de miocardio; iFDE5, inhibidor de la fosfodiesterasa 5; MCH, miocardiopatía hipertrófica; METs, *metabolic equivalents of task* (equivalentes metabólicos de tarea); NYHA, Clasificación Funcional de la New York Heart Association. Nota: \*Taquicardia ventricular inducida por el ejercicio, cardiodesfibrilador implantable con descargas frecuentes, o fibrilación auricular pobremente controlada. Fuente: Modificado de Terentes-Printzios et al.<sup>9</sup>

### Actividad Sexual e Infarto de Miocardio

La actividad sexual es la causa del 1% de todos los IAMs,<sup>26</sup> y se asocia con aumento del riesgo relativo (RR) de IAM de un 2,7 (intervalo de confianza de 95% [IC95%]: 1,48–4,91). El riesgo absoluto asociado con 1 hora de actividad sexual o física episódica adicional por semana fue estimado en 2 a 3 por 10 mil personas-años para IAM, y 1 por 10 mil personas-años para muerte cardíaca súbita. A mayor frecuencia de actividad física por semana ( $\geq 6$  METs), menor la probabilidad de IAM asociado con la actividad sexual. Por cada aumento de la frecuencia semanal de la actividad física, el RR para IAM disminuye por 45%, y para muerte súbita, por 30%.<sup>27</sup> El RR de IAM no parece ser mayor en hombres con antecedentes de EAC que en aquellos sin EAC conocida ( $p = 0,75$ ). Se ha descrito un RR de 2.5 (IC95%: 1,7–3,7) de IAM atribuible a la actividad sexual 2 horas antes del infarto. Si bien el RR parece alto, la diferencia del riesgo absoluto es pequeña, debido a que los IAMs atribuibles a la actividad sexual son escasos, el riesgo es transitorio, y la actividad sexual es relativamente infrecuente. Otros disparadores potenciales de IAM, como el ejercicio exhaustivo y los episodios de ira, pueden aumentar más el riesgo anual debido a su más frecuente ocurrencia.<sup>26</sup> Los pacientes sedentarios tienen un mayor riesgo de IAM con la actividad sexual que aquellos que son físicamente activos.<sup>28</sup> Tras un IAM, hay una mayor fracción de eyección ventricular en aquellos pacientes que comienzan el programa de rehabilitación cardíaca después de la primera semana y cuya duración es de al menos seis meses.<sup>29</sup>

De acuerdo con las últimas recomendaciones de la American Heart Association<sup>23</sup> en esta materia, en casos de EAC, la actividad sexual es razonable en pacientes asintomáticos o con angina leve. En aquellos con síndrome coronario agudo, es razonable después de la primera semana del IAM no complicado, una vez realizada la revascularización coronaria completa (intervención coronaria percutánea), si el sitio del acceso vascular está sin complicaciones y si el paciente está sin síntomas durante la actividad física leve a moderada; en pacientes con revascularización coronaria incompleta, puede considerarse la prueba de esfuerzo con ejercicio para evaluar la extensión y la severidad de la isquemia residual. La actividad sexual debería ser diferida en pacientes con angina refractaria o inestable hasta que su condición sea estabilizada y óptimamente manejada. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca que requiera esternotomía (bajapás coronario o cirugía cardíaca abierta no coronaria), se recomienda esperar de seis a ocho semanas para reanudar la actividad sexual, puesto que este es el tiempo que tarda en sanar la esternotomía.<sup>23</sup> En la **Figura 2** se presentan otros escenarios clínicos de enfermedad cardíaca no isquémica que determinan el riesgo de ECVs relacionados con la actividad sexual.

### Medicamentos Cardiovasculares que se Asocian con DE

Los hombres con ECVA que están tratados tienen más probabilidad de tener disfunción sexual que los hombres no

tratados, lo que sugiere efectos adversos del tratamiento sobre la función eréctil. Los medicamentos antagonistas de calcio, betabloqueadores, diuréticos tiazídicos, y la espironolactona<sup>9</sup> se asocian con DE. Los antagonistas de calcio, alfabloqueadores, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tienden a ser más neutrales para la DE, mientras que el nebivolol o los antagonistas de los receptores de aldosterona pueden ser beneficiosos.<sup>9</sup> El nebivolol tiene alta selectividad de bloqueo  $\beta$ -1 adrenérgico, aumenta la disponibilidad del óxido nítrico y la actividad de su sintasa, y la relajación del cuerpo cavernoso dependiente del endotelio, por lo que es el que menos se asocia con DE.<sup>23,30,31</sup> Las estatinas se habían asociado previamente con DE (debido a la menor disposición de colesterol para la síntesis de andrógenos); no obstante, actualmente se ha descrito un efecto benéfico en la función eréctil. La digoxina también podría asociarse a DE. No se conoce el efecto de los antiplaquetarios, anticoagulantes y antidiabéticos, aunque hay datos que muestran beneficios de los análogos de GLP-1 e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) sobre el desempeño sexual.<sup>32</sup> El mecanismo que media la disfunción sexual con el uso de los betabloqueadores es la inhibición del sistema nervioso autónomo simpático; adicionalmente, se ha propuesto una especie de efecto *nocebo* relacionado con los prejuicios y conocimientos sobre los efectos de betabloqueadores, que pueden producir ansiedad y, en últimas, DE. Se han asociado los diuréticos tiazídicos y la aldosterona con disminución de la lubricación vaginal e irregularidades menstruales. Algunos hombres pueden presentar efectos antiandrogénicos con espironolactona (DE, disminución de la libido, ginecomastia), por lo que una alternativa útil es la eplerenona.<sup>33</sup>

### Los iFDE5s y Seguridad Cardiovascular

Los iFDE5s primero se investigaron para la angina de pecho.<sup>9</sup> Actúan bloqueando la hidrólisis del GMPC, lo que da como resultado un aumento del óxido nítrico y de la vasodilatación arterial, lo que promueve el flujo sanguíneo al interior del pene. Hay cuatro aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos: sildenafil, tadalafil, vardenafil, y avanafil.<sup>9</sup> Otros iFDE5s han sido probados para el manejo de la DE con potenciales beneficios (lodenafil, mirodenafil y udenafil). En general, tienen una eficacia mayor al 70% para el manejo de la DE.<sup>9</sup> En pacientes que requieran uso de nitratos en un ECV agudo, no deberían ser administrados dentro de las 24 horas de la administración de sildenafil o vardenafil, o dentro de las 48 horas de la administración de tadalafil.<sup>9</sup> El sildenafil y vardenafil son de acción corta, con vida media de cuatro horas. El tadalafil es de acción larga, con una vida media de 17,5 horas.<sup>34</sup> El vardenafil puede prolongar el intervalo QT.<sup>23</sup>

En estudios,<sup>35,36</sup> el sildenafil, comparado con placebo, no aumentó la muerte o las tasas de IAM. Los iFDE5s interactúan con los nitratos, los alfabloqueadores (usados para el manejo de la hiperplasia prostática benigna), y con los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (como el riociguat, usado en el manejo de la

hipertensión pulmonar). No tienen efecto sinérgico sobre la presión arterial con otros antihipertensivos. Debe recordarse que se contraindica la coadministración de iFDE5s con nitratos por el riesgo de hipotensión sintomática. En pacientes con hiperplasia prostática benigna, deberían utilizarse precaución junto con alfabloqueadores para evitar la hipotensión ortostática, y se recomienda un intervalo de administración de seis horas entre ambos.

En términos generales, los estudios preclínicos en modelos animales y algunos estudios clínicos en humanos<sup>9,37</sup> demuestran los beneficios cardioprotectores de los iFDE5s con los siguientes efectos: mejoría de la función sistólica, reversión de la remodelación ventricular (reduce la masa cardíaca en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, y mejora la disfunción diastólica), mejoría sintomática y menor hospitalización en la insuficiencia cardíaca congestiva, reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad, reducción de la disfunción endotelial, reversión del envejecimiento vascular, reducción de la activación inflamatoria y del estrés oxidativo endotelial, y menos mortalidad en los pacientes tras un IAM. Los iFDE5s tienen acción miocárdica directa independientemente de los efectos mediados por la vasculatura. En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, los mecanismos que subyacen a la eficacia de los iFDE5s son: aumento de la vasodilatación pulmonar, impacto en la remodelación cardíaca (en modelos animales, mejora la función contráctil, reduce la dilatación ventricular y la hipertrofia ventricular izquierda), mejoría de la función diastólica (en modelos animales y algunos estudios clínicos), mejoría de la fibrosis intersticial e inflamación, y mejoría de la microcirculación coronaria.<sup>37</sup> En pacientes con IAM, reducen el tamaño del infarto, la apoptosis, la fibrosis y la hipertrofia ventricular, y, después de la reperfusión miocárdica, aumentan la función contráctil y la supervivencia. Tienen beneficio directo sobre el miocardio: activan vías de señalización involucradas en la prevención de la apoptosis (aumentando el ratio de los genes Bax/Bcl-2)<sup>38</sup> y mejoran la función mitocondrial. Estos mecanismos protectores ocurren por remodelación posisquémica. También se han descrito efectos antiarrítmicos. En los corazones isquémicos de modelos murinos, el pretratamiento con sildenafil protegió contra la fibrilación ventricular, redujo el tamaño del infarto, y mejoró la recuperación del ventrículo izquierdo.<sup>39</sup> Los iFDE5s tienen efectos electrofisiológicos en los miocitos cardíacos por reducción de la corriente de Ca<sup>2+</sup> en los canales iónicos de Ca<sup>2+</sup> de tipo L, activación de la enzima Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y reducción del Na<sup>+</sup> intracelular y supresión de la señalización β-adrenérgica.<sup>40</sup> Debe tenerse precaución de su uso en pacientes con estenosis aórtica severa o miocardiopatía hipertrófica.

Con respecto a las mujeres con disfunción sexual (incluyendo el trastorno por deseo sexual hipoactivo [TDSH], el trastorno del interés sexual femenino y el trastorno de la excitación sexual femenina [TESF] y la disfunción sexual relacionada con el uso de antidepresivos), los iFDE5s han demostrado mejorar el índice de función sexual y diferentes escalas de ansiedad.

En mujeres con disfunciones sexuales relacionadas con el uso de antidepresivos, los iFDE5s mejoraron varios dominios de la función sexual, como la libido, la excitación, el orgasmo, y la satisfacción. En mujeres con TDSH, el uso de sildenafil mejoró los siguientes parámetros: flujo genital vaginal, lubricación, cambios en la presión-volumen intravaginal y sensación genital, calidad de vida, experiencia del orgasmo/excitación, satisfacción, y dispareunia. Mejora incluso con la administración de sildenafil 1 hora antes de la actividad sexual, aumentando la vasocongestión vaginal.<sup>41</sup> En mujeres con TDSH y TESH se han probado los iFDE5s combinados con testosterona mejorando el índice de función sexual.

En la literatura se han reportado algunos desenlaces de los iFDE5s en la salud cardiovascular de las mujeres, aunque no de una manera tan extensiva como en los hombres. En mujeres con disfunción coronaria microvascular y sin enfermedad de la arteria coronaria obstructiva macrovascular, que presentan síntomas y signos de isquemia, los iFDE5s se han asociado con una mejoría aguda en la reserva de flujo coronario,<sup>42</sup> aunque otro estudio<sup>43</sup> demuestra que los iFDE5s se asociaron con alteración de la función diastólica no explicada por cambios en la frecuencia cardíaca, contractilidad, presión arterial, precarga, ni por el índice de reserva de perfusión miocárdica, y se asociaron con una tendencia al aumento en la frecuencia de la angina. En mujeres con disfunción sexual relacionada con trauma raquímedular, el uso de sildenafil se ha relacionado con aumento de la frecuencia cardíaca ( $\pm 5$  latidos por minuto), leve disminución de la presión arterial ( $\pm 4$  mmHg), y reversión parcial de la disfunción sexual.<sup>44</sup>

A pesar de que la enzima FDE5 se encuentra expresada en la vagina, el clítoris y el músculo liso labial, y de los efectos positivos en la mejoría del índice de función sexual femenino, los iFDE5s no han sido aprobados por la FDA, y se requieren mayores estudios preclínicos, clínicos y farmacológicos antes de establecer y recomendarse su uso en mujeres.

### Uso de Antidepresivos en las Disfunciones Sexuales y su Impacto Cardiovascular

Las tasas de prevalencia de depresión después de un IAM alcanzan hasta el 22%, y las de ansiedad, hasta el 43%.<sup>5</sup> Varios estudios asocian los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) con mayor seguridad cardiovascular, por lo que se recomiendan como primera línea en pacientes depresivos con ECV, y son los más frecuentemente prescritos. Por el contrario, los antidepresivos tricíclicos (ADTs) se han relacionado con un efecto arritmogénico en pacientes con EAC o arritmias ventriculares, y también, se han asociado con aumento de los ECVs adversos mayores en pacientes con ECVA conocida de base,<sup>7</sup> incluso con dosis diarias definidas como bajas (dosis de amitriptilina menores a 37,5 mg/día, por ejemplo) y en aquellos sin ECVA.<sup>8</sup> Este efecto se puede explicar por la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y prolongación del QT, que favorece la aparición de arritmias cardíacas (bloqueo de los canales iónicos de Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>). Estudios han demostrado que el uso de ADTs se hace en promedio por más de 365 días, y los ECVs adversos

mayores aparecen a los 410 días en promedio.<sup>8</sup> Un estudio de cohortes<sup>7</sup> evidenció que, en pacientes depresivos con EAC, el uso de ADTs, ISRSs, y antidepresivos atípicos (con excepción de los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina), comparados con placebo, se asociaron con más ECVs adversos mayores. Llama la atención entonces como los ISRSs, siendo los más prescritos y de primera línea en ECV, no están exentos de desenlaces cardiovasculares, aunque se requiere mayor evidencia al respecto.

### Medicamentos Herbrales Usados en la DE e Impacto Cardiovascular

A los hombres con ECV y DE, se les debería advertir sobre el uso con precaución de medicamentos a base de hierbas, sobre todo aquellos con ingredientes desconocidos. Los suplementos que contienen el principio activo *yohimbina* pueden producir aumentos en la presión arterial y la frecuencia cardíaca<sup>45</sup> debido a sus propiedades vasoactivas y simpaticomiméticas. Por su parte, los suplementos que contienen *L-arginina*, al menos teóricamente, podrían mejorar la función endotelial por la vía de señalización L-arginina-óxido nítrico.<sup>46</sup> No obstante, la evidencia con respecto a estos principios activos y sus efectos aún no es concluyente ni definitiva.

### Consideraciones Psicológicas

En los hombres con DE, la depresión se asocia con comportamientos no saludables y actitudes que aumentan el riesgo cardiovascular y los ECVs adversos mayores, como la inactividad física, los trastornos alimenticios, el autocuidado precario, el tabaquismo, la baja motivación y la baja adherencia medicamentosa.<sup>47</sup> Después de un IAM, los cambios en la actividad sexual pueden afectar la calidad de vida del paciente y tensar las relaciones maritales, lo que a su vez puede provocar depresión y ansiedad.<sup>48</sup> La depresión resultante puede ser una causa importante que contribuye a la DE en los hombres y a los problemas sexuales femeninos, incluida la disminución de la libido, la dificultad con la excitación y el orgasmo, y la dispareunia.<sup>49</sup>

La consejería en sexualidad al paciente y su pareja debería hacer parte de la recuperación,<sup>50</sup> pero raramente se hace debido a la falta de experiencia o de comodidad en hablar de estos temas, así como el tiempo limitado por parte del personal médico.<sup>51,52</sup> Los factores asociados con la no discusión son el sexo femenino, la inactividad sexual previa, y la edad.<sup>53</sup> Las personas que reciben consejo tienen más alta frecuencia y satisfacción con la actividad sexual después del IAM, y reanudan la actividad sexual en un período de tiempo más corto<sup>54,55</sup>. El asesoramiento sexual en pacientes con ECVA aumenta la probabilidad de volver a la actividad sexual, mejora el deseo y la satisfacción sexual, aumenta la confianza, y reduce la ansiedad después de un IAM.<sup>56</sup> Se aconseja estar bien descansado en el momento de las relaciones sexuales, evitar entornos desconocidos para minimizar el estrés durante la actividad sexual, evitar las comidas pesadas o

alcohol antes de la actividad sexual, y usar una posición que no restrinja la respiración.<sup>53</sup>

## Conclusiones

La DE vascular comparte una fisiopatología similar a la de la ECVA. La DE es un predictor de ECV; no obstante, no predice un mayor riesgo que lo que ya hace el puntaje de riesgo de Framingham. El riesgo absoluto de IAM asociado a la actividad sexual es muy bajo, y su incidencia disminuye con la mayor frecuencia de actividad física de los individuos. Algunos medicamentos del grupo de los antihipertensivos indicados para el manejo de la ECVA se asocian con disfunción sexual masculina y femenina. La evidencia actual soporta que los iFDE5s tienen importantes beneficios cardiovasculares, y no se asocian con aumento del riesgo de ECVs adversos mayores en hombres, aunque hay algunos reportes<sup>43</sup> en mujeres que evidencian una potencial afectación de la función diastólica, aunque estos últimos estudios están limitados por el tamaño de la población. Además, hay evidencia creciente<sup>57</sup> que soporta su uso en mujeres para el manejo de las disfunciones sexuales; sin embargo, a falta de mayores estudios preclínicos, clínicos y farmacológicos, no está recomendada su prescripción por la FDA al día de hoy.

### Recomendaciones

En conformidad con la evidencia disponible consultada y de acuerdo con las últimas recomendaciones de la American Heart Association en esta materia, en pacientes con ECVA que acuden a consulta externa por disfunción sexual, se sugiere: a) evaluar el riesgo de ECVs para la consejería en sexualidad (**figura 2**); b) la modificación de estilos de vida saludables para el manejo de los FRCVs y realizar búsqueda activa de ECVA en pacientes masculinos con DE; c) no proscribir la actividad sexual en pacientes con IAM después de la primera semana de la revascularización coronaria completa; en aquellos con revascularización incompleta o que persisten sintomáticos, se recomienda la realización de prueba de esfuerzo para tomar la decisión; y d) consejería en pacientes que han sufrido un ECV para reanudar seguramente la actividad sexual, disminuir el estrés asociado, y aumentar la satisfacción asociada a la actividad sexual.

### Financiación

Los autores declaran que el presente estudio no recibió apoyo económico.

### Conflicto de Intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

## Referencias

- 1 Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(12):e67–e492

- 2 Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204-1222
- 3 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-3337
- 4 Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res* 2020;126(09):1297-1319
- 5 Murphy B, Le Grande M, Alvarenga M, Worcester M, Jackson A. Anxiety and depression after a cardiac event: Prevalence and predictors. *Front Psychol* 2020;10(3010):3010
- 6 AlBreiki M, AlMaqbal M, AlRisi K, AlSinawi H, Al Balushi M, Al Zakwani W. Prevalence of antidepressant-induced sexual dysfunction among psychiatric outpatients attending a tertiary care hospital. *Neurosciences (Riyadh)* 2020;25(01):55-60
- 7 Grace SL, Medina-Inojosa JR, Thomas RJ, et al. Antidepressant use by class: Association with major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychother Psychosom* 2018;87(02):85-94
- 8 Jang HY, Kim JH, Song Y-K, et al. Antidepressant Use and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients Without Known Cardiovascular Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front Pharmacol* 2020;11:594474
- 9 Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vlachopoulos C. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol* 2021;•••:1-16
- 10 Montorsi P, Montorsi F, Schulman CC. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? Vol. 44. *European urology* Switzerland 2003;352-4
- 11 Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44(03):360-364, discussion 364-365
- 12 Zhao B, Zhang W. Does erectile dysfunction independently predict cardiovascular events? It's time to act on the evidence. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25(12):1307-1311
- 13 Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6(01):99-109
- 14 Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, et al. Plasma total testosterone and incident cardiovascular events in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2013;26(03):373-381
- 15 Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(09):555-574
- 16 Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA* 2017;317(07):708-716
- 17 Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010;363(02):109-122
- 18 Araujo AB, Hall SA, Ganz P, et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? *J Am Coll Cardiol* 2010;55(04):350-356
- 19 Maseroli E, Scavello I, Vignozzi L. Cardiometabolic Risk and Female Sexuality-Part II. Understanding (and Overcoming) Gender Differences: The Key Role of an Adequate Methodological Approach. *Sex Med Rev* 2018;6(04):525-534
- 20 Maseroli E, Scavello I, Vignozzi L. Cardiometabolic Risk and Female Sexuality-Part I. Risk Factors and Potential Pathophysiological Underpinnings for Female Vasculogenic Sexual Dysfunction Syndromes. *Sex Med Rev* 2018;6(04):508-524
- 21 Calmasini FB, Klee N, Webb RC, Priviero F. Impact of Immune System Activation and Vascular Impairment on Male and Female Sexual Dysfunction. *Sex Med Rev* 2019;7(04):604-613
- 22 Chen X, Zhang Q, Tan X. Cardiovascular effects of sexual activity. *Indian J Med Res* 2009;130(06):681-688
- 23 Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Council on Cardiovascular Nursing Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(08):1058-1072
- 24 Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise stress testing: indications and common questions. *Am Fam Physician* 2017;96(05):293-299
- 25 Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(03):407-477
- 26 Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996;275(18):1405-1409
- 27 Dahabreh IJ, Paulus JK. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(12):1225-1233
- 28 Möller J, Ahlbom A, Hulting J, et al. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP). *Heart* 2001;86(04):387-390
- 29 Haykowsky M, Scott J, Esch B, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials* 2011;12(01):92
- 30 Mornar Jelavić M, Krstajić G, Perenčević A, Pintarić H. Sexual activity in patients with cardiac diseases. *Acta Clin Croat* 2018;57(01):141-148
- 31 Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc Ther* 2010;28(01):15-22
- 32 Corona G, Isidori AM, Aversa A, et al. Male and female sexual dysfunction in diabetic subjects: Focus on new antihyperglycemic drugs. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(01):57-65
- 33 Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011;29(05):980-990
- 34 Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitors in the management of erectile dysfunction. *P&T* 2013;38(07):407-419
- 35 Kloner RA, Goldstein I, Kirby MG, Parker JD, Sadovsky R. Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. *Sex Med Rev* 2018;6(04):583-594
- 36 Mittleman MA, Maclure M, Glasser DB. Evaluation of acute risk for myocardial infarction in men treated with sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 2005;96(03):443-446
- 37 Hutchings DC, Anderson SG, Caldwell JL, Trafford AW. Phosphodiesterase-5 inhibitors and the heart: compound cardioprotection? *Heart* 2018;104(15):1244-1250
- 38 Salloum FN, Abbate A, Das A, et al. Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(03):H1398-H1406
- 39 Das S, Maulik N, Das DK, Kadowitz PJ, Bivalacqua TJ. Cardioprotection with sildenafil, a selective inhibitor of cyclic 3',5'-monophosphate-specific phosphodiesterase 5. *Drugs Exp Clin Res* 2002;28(06):213-219



- 40 Lee DI, Vahebi S, Tocchetti CG, et al. PDE5A suppression of acute beta-adrenergic activation requires modulation of myocyte beta-3 signaling coupled to PKG-mediated troponin I phosphorylation. *Basic Res Cardiol* 2010;105(03):337-347
- 41 Berman JR, Berman LA, Lin H, Flaherty E, Lahey N, Goldstein I, Cantej-Kiser J. Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2001;27(05):411-420
- 42 Denardo SJ, Wen X, Handberg EM, et al. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibition on microvascular coronary dysfunction in women: a Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) ancillary study. *Clin Cardiol* 2011;34(08):483-487
- 43 Nelson MD, Mehta PK, Wei J, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition may reduce diastolic function in women with ischemia but no obstructive coronary artery disease. *J Med Case Reports* 2017;11(01):144
- 44 Sipski ML, Rosen RC, Alexander CJ, Hamer RM. Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology* 2000;55(06):812-815
- 45 Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Cox B, Steinberg JL, Moeller FG. Norepinephrine and impulsivity: effects of acute yohimbine. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229(01):83-94
- 46 Banjarnahor S, Rodionov RN, König J, Maas R. Transport of L-Arginine Related Cardiovascular Risk Markers. *J Clin Med* 2020;9(12):1-41
- 47 Corona G, Rastrelli G, Isidori AM, et al. Erectile dysfunction and cardiovascular risk: a review of current findings. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;18(03):155-164
- 48 Mosack V, Steinke EE. Trends in sexual concerns after myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs* 2009;24(02):162-170
- 49 Brotto L, Atallah S, Johnson-Agbakwu C, et al. Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med* 2016;13(04):538-571
- 50 Byrne M, Doherty S, Fridlund BGA, et al. Sexual counselling for sexual problems in patients with cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2(02):CD010988
- 51 Shah S, Patel AV, Patel K, Mehta PI. A prospective evaluation of a change in attitude towards sexuality in medical students after their three years in medical college. *Arch Psychiatry Psychother* 2020;22(02):62-71
- 52 Komlenac N, Siller H, Hochleitner M. Medical Students Indicate the Need for Increased Sexuality Education at an Austrian Medical University. *Sex Med* 2019;7(03):318-325
- 53 Lindau ST, Abramssohn EM, Bueno H, et al. Sexual activity and counseling in the first month after acute myocardial infarction among younger adults in the United States and Spain: a prospective, observational study. *Circulation* 2014;130(25):2302-2309
- 54 Xu F, Ming Q, Hou L. The effect of sex counselling in the sexual activity of acute myocardial infarction patients after primary percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol* 2015;70(04):460-464
- 55 Lindau ST, Abramssohn E, Bueno H, et al. Sexual Activity and Function in the Year After an Acute Myocardial Infarction Among Younger Women and Men in the United States and Spain. *JAMA Cardiol* 2016;1(07):754-764
- 56 Steinke EE, Wright DW. The role of sexual satisfaction, age, and cardiac risk factors in the reduction of post-MI anxiety. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2006;5(03):190-196
- 57 Gao L, Yang L, Qian S, Li T, Han P, Yuan J. Systematic review and meta-analysis of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of female sexual dysfunction. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2016;133(02):139-145