

Monografía

# Tadalafil



MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES



# TABLA DE CONTENIDO

<b>1. Disfunción eréctil</b>	
• Epidemiología .....	4
• Fisiopatología .....	4
• Evaluación y diagnóstico .....	7
• Tratamiento .....	9
<b>2. Hiperplasia prostática benigna</b>	
• Epidemiología .....	13
• Etiología y Patogénesis .....	13
• La inflamación en la fisiopatología de la hipertrofia prostática benigna .....	14
• Opciones de tratamiento e impacto sobre la función sexual .....	15
<b>3. Aspectos farmacológicos del Tadalafil MK®</b>	
• Farmacocinética y farmacodinamia .....	16
• Eficacia clínica:	
▸ Efectividad y seguridad en ensayos clínicos comparativos .....	17
▸ Eficacia y seguridad en el tratamiento de síntomas sugestivos de hiperplasia prostática benigna .....	17
• Seguridad y tolerabilidad a largo plazo .....	19
• Seguridad de su uso en poblaciones especiales:	
▸ Pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, diabetes .....	19
• Interacciones medicamentosas .....	20
<b>4. Utilidad de Tadalafil MK® en pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata</b>	
• Estudios sobre los efectos del Tadalafil en la recuperación de la función eréctil y calidad de vida del paciente después de prostatectomía radical .....	20
<b>5. Información para prescripción de Tadalafil MK</b> .....	23

## 1. DISFUNCIÓN ERÉCTIL

### Epidemiología

La disfunción eréctil es un trastorno médico frecuente que afecta en su mayoría a hombres mayores de 40 años de edad. El Comité Internacional de Consulta para Medicina Sexual sobre Definiciones/Epidemiología/Factores de Riesgo para Disfunción Sexual realizó recientemente un análisis de trabajos publicados sobre la prevalencia de la disfunción eréctil, el cual mostró una prevalencia de 1–10% en hombres menores de 40 años. La prevalencia varía entre 2% y 9% entre los 40 y 49 años, que asciende entre el 20 a 40% en hombres de 60 a 69 años de edad, y a 50% -100% en mayores de 70 años.<sup>1</sup>

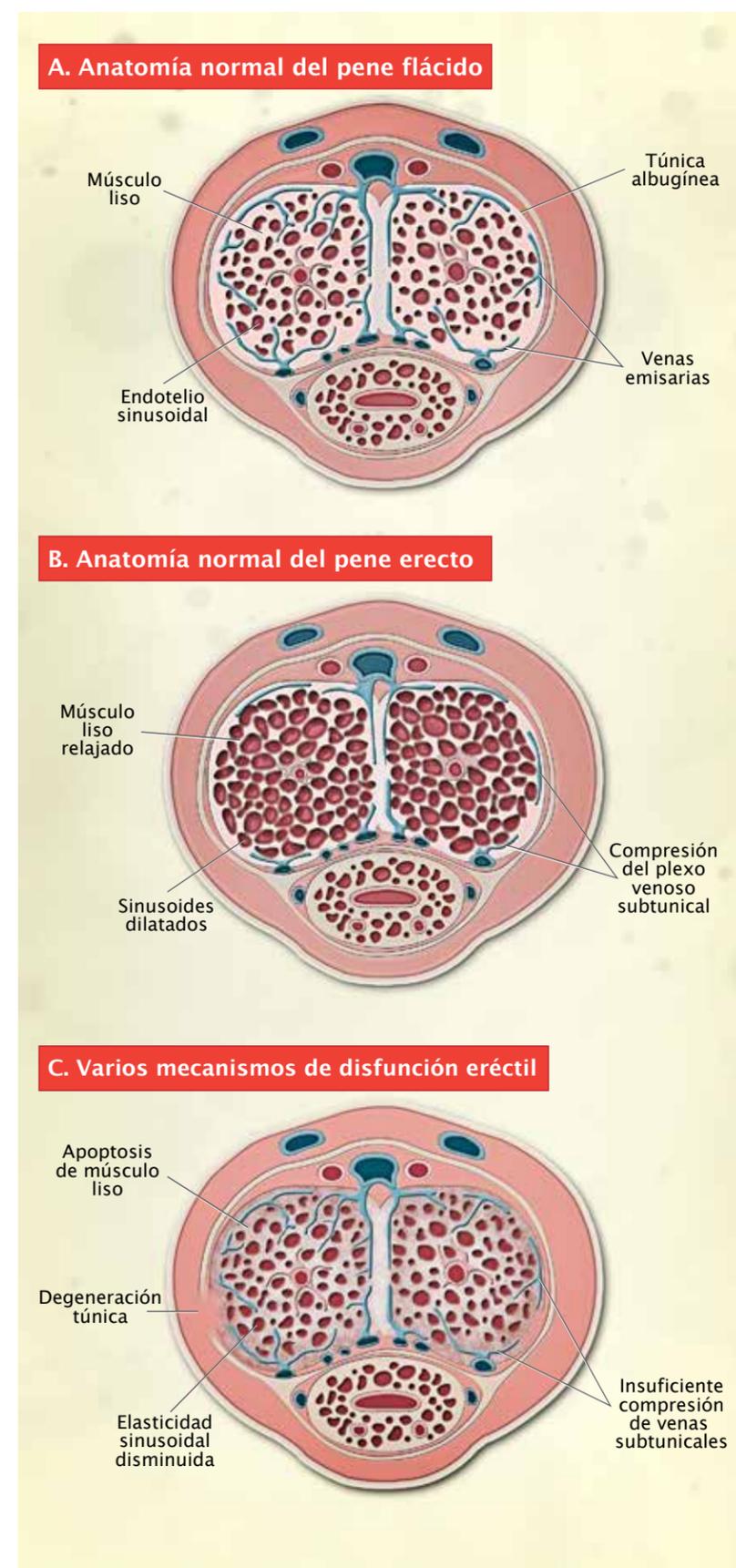
Una investigación con seguimiento del Estudio de Massachusetts sobre envejecimiento del hombre mostró que la prevalencia cruda de disfunción eréctil era de 26 por cada 1000 hombres/año. Esta cifra aumentó con la edad, llegando hasta 46 por 1000 en hombres de 60 a 69 años. Además, predijo que la prevalencia mundial de disfunción eréctil alcanzaría los 322 millones de casos para el año 2015.

Claramente, la disfunción eréctil se considera actualmente un problema de salud importante para la población sana cuyo envejecimiento va en aumento.<sup>1</sup>

Hallazgos de varios estudios transversales y longitudinales han relacionado el desarrollo de disfunción eréctil con diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, síndrome metabólico, depresión y síntomas del tracto urinario inferior. Algunos estudios epidemiológicos y metanálisis han reportado que la disfunción eréctil es un marcador de enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y mortalidad por todas las causas. Otros estudios han mostrado que ciertos factores ambientales y estilo de vida, tales como el tabaquismo, la obesidad y el ejercicio físico limitado o ausente, también podrían ser predictores importantes de disfunción eréctil.<sup>1</sup>

### Fisiopatología

La función sexual normal se ha descrito como un proceso biopsicosocial que implica la coordinación de los sistemas psicológico, endocrino, vascular y neurológico. El óxido nítrico (NO), liberado del endotelio y terminales nerviosas parasimpáticas, es el principal neurotransmisor involucrado en la erección peneana, aunque también pueden intervenir otros transmisores. La relajación de los músculos lisos cavernosos, dependiente de NO, conduce a que las pequeñas venas subtúnicas ocluyan el retorno venoso y den como resultado una erección. La detumescencia peneana comienza con la activación de los receptores adrenérgicos en las arterias cavernosas y músculo liso trabecular, llevando a una reducción en el flujo interno arterial y colapso de espacios lacunares (*ver figura 1*). Se produce descompresión de las vénulas de drenaje de los cuerpos cavernosos, permitiendo el drenaje venoso de los espacios lacunares y el alivio de la erección.<sup>1</sup>



*Figura 1, Anatomía y mecanismo de la erección peneana.* El cuerpo cavernoso contiene una red de células musculares y endoteliales rodeadas por la túnica albugínea. Las cavidades o espacios sinusoides son pequeños en volumen cuando las células musculares lisas están contraídas (A). Con la estimulación, hay relajación del músculo liso, el cual permite la llegada de sangre a los sinusoides con su expansión y posterior compresión de plexo venoso subtúnica, lo que causa la erección (B). Cambios en la relajación de células musculares lisas, reducción de la distensión de los sinusoides, degeneración de la túnica albugínea con insuficiente compresión del plexo venoso pueden resultar en disfunción eréctil (C). *Modificado de Kevin McVary, Erectile Dysfunction, N Engl J Med 2007;357:2472-81.*

El grado de contracción del músculo liso cavernoso determina el estado funcional del pene. El balance entre contracción y relajación es controlado por factores centrales y periféricos que involucran numerosos transmisores y sistemas de transmisión. Los factores que median la contracción peneana incluyen noradrenalina, endotelina-1, neuropéptido Y, prostanoïdes, angiotensina II y otros que todavía no han sido identificados. Los factores que median la relajación incluyen acetilcolina, óxido nítrico (NO), polipéptido intestinal vasoactivo, péptido activador de adenilciclasa hipofisaria, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, adrenomedulina,

adenosina trifosfato y prostanoïdes de adenosina.<sup>3</sup>

La disfunción eréctil se clasifica como psicogénica, orgánica (es decir, neurogénica, hormonal, arterial, cavernosa, o inducida por fármacos), o mixta: psicogénica y orgánica (*Tabla 1*). Por lo general, la disfunción eréctil es de naturaleza mixta. Actualmente, se considera que la disfunción eréctil psicogénica se relaciona principalmente con un grupo de factores predisponentes, precipitantes y de mantenimiento.<sup>1</sup>

**Tabla 1. Principales causas orgánicas de disfunción eréctil<sup>1</sup>**

**Neurogénicas:**

- Central (cerebral o de la médula espinal): por ej., lesión cerebral, esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal.
- Periférica: aferentes (neuropatía sensorial, por ej., diabetes mellitus y polineuropatía de otras causas).
- Eferente (neuropatía autonómica o después de cirugía pélvica radical).

**Endocrinológicas:**

- Diabetes mellitus, hipogonadismo e hiperprolactinemia vasculogénicas.
- Arterial: macro o micro angiopatía (por ej., aterosclerosis y trauma).
- Venosa: falla del mecanismo veno-oclusivo corporal.
- Sinusoidal: falla para relajarse (por ej., fibrosis).

**Depresión inducida por fármacos:**

- Fármacos: por ejemplo, algunos antihipertensivos, antidepresivos, antiandrógenos, y tranquilizantes mayores.
- Consumo de cigarrillo, alcoholismo, y uso de drogas recreacionales (por ej., marihuana y heroína).

**Enfermedades sistémicas y salud general deficiente:**

- Por ejemplo, enfermedad hepática, renal, respiratoria y cardiovascular.

**Factores peneanos locales (cavernosos):**

- Por ejemplo, fibrosis cavernosa después de priapismo o debido a otras razones, enfermedad de Peyronie y fractura peneana.

**Evaluación y diagnóstico**

En la actualidad, el consenso científico lleva a la adopción de un abordaje dirigido a metas, durante la evaluación de los pacientes que se quejan de disfunción eréctil. Los principales objetivos de la evaluación de la disfunción eréctil son: establecer si el trastorno es verdaderamente disfunción eréctil, **identificar la causa del trastorno** y verificar

los factores de riesgo (*Tabla 2*)<sup>18</sup> y trastornos comórbidos **asociados con disfunción eréctil** que potencialmente pongan en peligro la vida. La piedra angular del diagnóstico de la disfunción eréctil es la toma adecuada e integral de la historia sexual y médica. (*Figura 2*)<sup>1</sup>

**Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico de disfunción eréctil<sup>1</sup>**

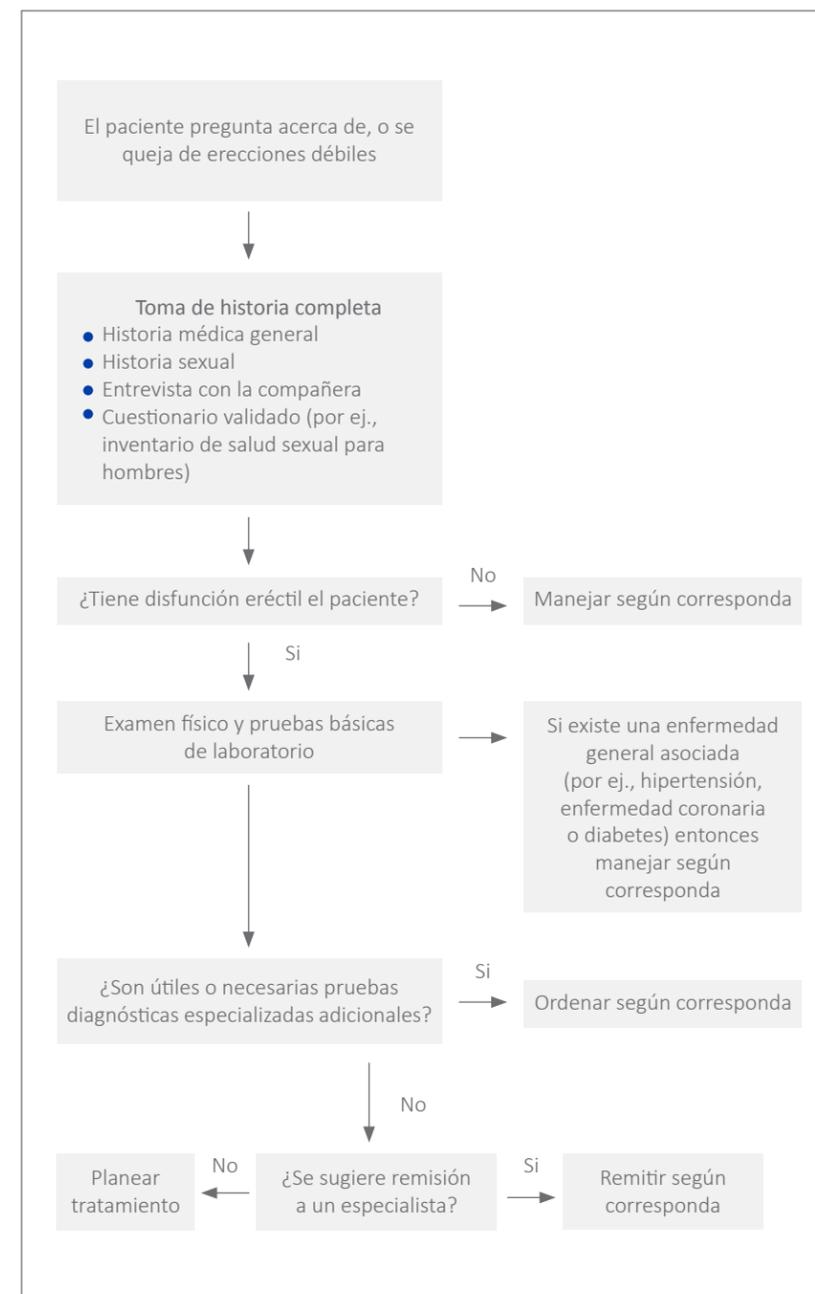


Tabla 2. Factores de riesgo para disfunción eréctil<sup>18</sup>

FACTORES DE RIESGO	MECANISMO O ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
Síndrome metabólico	Disfunción endotelial y sub-regulación de óxido nítrico-sintetasa	Dieta, ejercicio y pérdida de peso asociada
Síntomas del tracto urinario inferior de hiperplasia prostática benigna	Posible reducción del óxido nítrico en el pene, vejiga y próstata	Uso de un inhibidor de PDE5
Enfermedad cardiovascular	Posible disfunción endotelial en la vasculatura peneana	Uso de un inhibidor de PDE5 con precaución; contraindicación con uso de nitratos
Condiciones endocrinológicas†	Alteración de la suprarregulación de óxido nítrico sintetasa, mediado por testosterona; niveles bajos de testosterona por cambios influenciados por hiperprolactinemia en el eje hipotálamo-hipofisario	Corrección de trastorno endocrino subyacente; posible uso de un inhibidor de PDE5
Condiciones neurológicas centrales‡	Alteración del control neural descendente de procesos proeréctiles	Tratamiento médico
Lesión de la médula espinal	Dependiente de la extensión y localización de la lesión espinal; con frecuencia se mantienen las erecciones reflejas no sostenidas	Uso de un inhibidor de PDE5 (dependiendo del nivel de la lesión)
Depresión o estrés social o marital	Desconocido	Orientación, cambio en el estilo de vida (por ej., pérdida de peso, ejercicio), tratamiento médico
Consumo de tabaco	Posible disfunción endotelial, aterosclerosis asociada y sobreactividad simpática	Cesación del consumo de cigarrillo
Diabetes mellitus	Vasculopatía por disfunción endotelial	Terapia glucémica apropiada

\* PDE5 denota fosfodiesterasa tipo 5.  
 † Las condiciones endocrinológicas incluyen hipogonadismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo e hiperprolactinemia.  
 ‡ Las condiciones neurológicas incluyen enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico, tumores, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Shy-Drager y encefalitis.  
 Modificado de McVary Kevin, Erectile Dysfunction N Engl Med, 2007.

Tratamiento

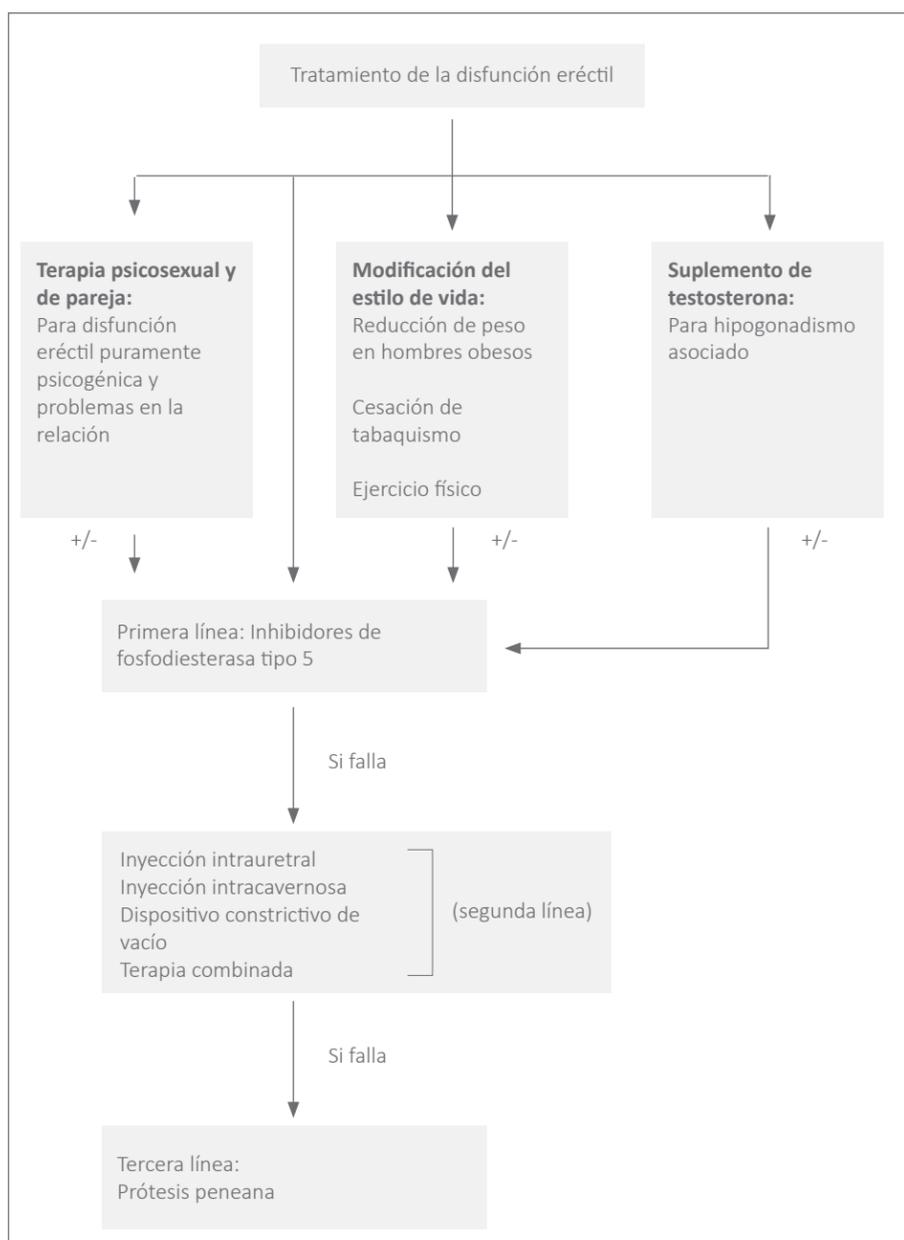
Esquema de manejo de la disfunción eréctil según la Guía de la Sociedad Colombiana de Urología<sup>2</sup>

		Evaluación de la disfunción eréctil
* Utilizar el índice Internacional de Función Eréctil, también llamado test IIEF-5		Historia clínica y examen físico Evaluación riesgo cardiovascular Considera la aplicación de cuestionarios y pruebas adicionales*
** Solicitar prolactina solo si presenta: niveles bajos de testosterona, defectos visuales, ginecomastia o disminución de la libido		Presencia de alguno de los siguientes: - Diabetes no controlada - Enfermedad tiroidea no controlada - Desórdenes neurológicos no tratados - Enfermedad psiquiátrica - Trastornos del sueño
*** De acuerdo con la situación clínica y debe solicitarse en caso de disminución de la libido o eyaculación precoz		
		SI/NO
		NO
Tratar condición patológica principal. Ofrecer tratamiento no quirúrgico para DE	Solicitar niveles de testosterona en la mañana Proláctica** Perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, creatinina, THS y T4***	
<b>Anormal</b>	<b>Normal</b>	
Si la testosterona es baja, obtener prolactina y testosterona en la mañana. Si el perfil lipídico, creatinina, glucemia es anormal, referir al internista. Ofrecer manejo no quirúrgico para la erección y revalorar una vez estas variables estén controladas	Evaluar si el paciente es candidato a cirugía vascular para tratar la DE	
Testosterona baja y prolactina elevada	Testosterona baja y prolactina normal	Testosterona normal
TAC o RNM cerebral para descartar tumor hipofisario	Realizar tacto rectal, examen de mama, solicitar FSH y LH	Evaluar si el paciente es candidato a cirugía vascular para tratar la DE
	Si el paciente tiene riesgo de cáncer de próstata, mama, riesgo de falla cardíaca congestiva, dislipidemia de difícil manejo, disfunción hepática, policitemia	
NO	SI	
Dar testosterona con suplencia y revalorar niveles a las 4 semanas	Evaluar si el paciente es candidato a cirugía vascular para tratar la DE	
Si la testosterona está baja, aumentar la dosis	Si la testosterona es normal, continuar seguimiento con PSA y TR y perfil lipídico hemograma	
	Si el paciente, a pesar de esto, no refiere mejoría de la DE, evaluar si es candidato a cirugía vascular para tratar la DE	

Tomada de (2) Ceballos María del Pilar et al. Sociedad Colombiana de Urología - Guías de Práctica Clínica (GPC). Guía de Disfunción Eréctil Sociedad Colombiana de Urología. 2012; pp.16-17.

En general, los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE5) orales constituyen el fundamento del tratamiento de la disfunción eréctil. Otras modalidades de tratamiento incluyen modificación del estilo de vida, terapias inyectadas, testosterona, dispositivos peneanos y terapia psicosexual, la cual está indicada particularmente cuando se reconocen problemas psicológicos significativos. Se usa en hombres con disfunción eréctil predominantemente psicogénica. (Figura 3)

**Figura 3: Algoritmo para el tratamiento de la disfunción eréctil. La modificación del estilo de vida, suplementación de testosterona y terapia psicosexual se pueden asociar al tratamiento médico para la disfunción eréctil.<sup>1</sup>**

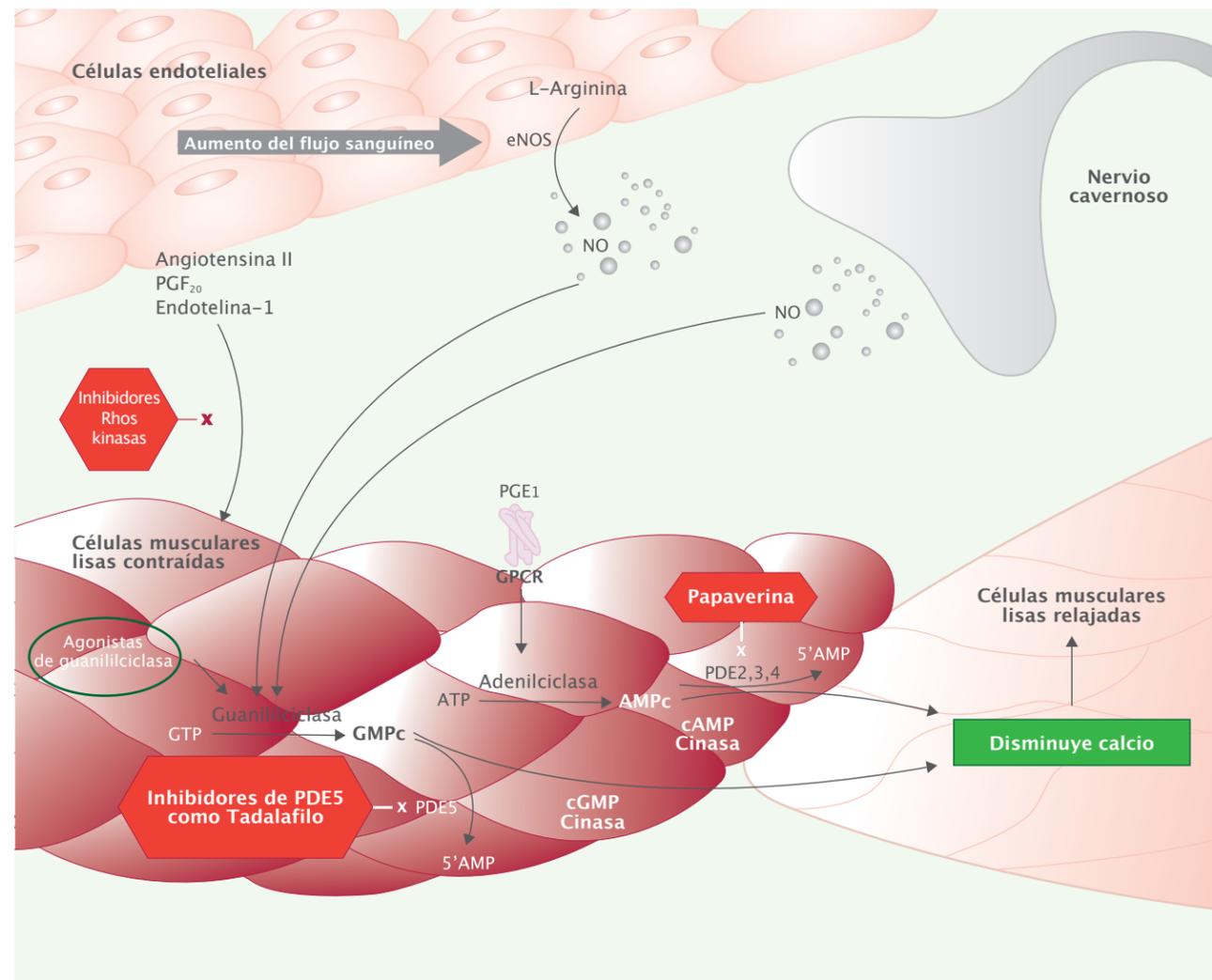


**Tabla 3. Clasificación de fármacos para tratamiento de la disfunción eréctil<sup>17</sup>**

Tipo farmacológico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de fosfodiesterasa (PDE)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• No selectivos (papaverina)</li> <li>• PDE-5-selectivos (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil)</li> </ul> </li> </ul>		
Antagonistas de receptores $\alpha$ -adrenérgicos <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha1 / \alpha2</math> no selectivos (fentolamina)</li> <li>• <math>\alpha1</math>-selectivos (moxisilyto)</li> </ul>		
Activadores de adenilato ciclasa (VIP, CGRP, forskolin, PGE1)		
Donantes de NO (linsinomina)		
Apertura de canales de K		
Agonistas de dopamina <ul style="list-style-type: none"> <li>• D1/D2 no selectivos (apomorfina)</li> <li>• D2 selectivos (sumanitrole)</li> </ul>		
Serotoninérgicos (mCPP, trazodona)		
Agonistas de melanocortina (melanotan II)		
Antagonistas opiáceos (naltrexona)		
Vía de administración: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intracavernosa</li> <li>• Tópica/intrauretral</li> <li>• Oral</li> </ul>		
Tipo y sitio de acción		
Sistema nervioso central	Iniciador: Apomorfina Agonistas de melanocortina	Acondicionador: Testosterona Naltrexona
Sistema nervioso periférico o músculo liso	PGE1, VIP, CGRP Linsinomina	Fentolamina, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

Los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE5) facilitan la erección inhibiendo la enzima PDE5, que es responsable específicamente de la degradación de la guanosina monofosfato cíclica (cGMP) en el músculo liso cavernoso. Esta inhibición da como resultado una actividad prolongada de la cGMP, la cual reduce adicionalmente las concentraciones de calcio intracelular, mantiene la relajación del músculo liso y, por consiguiente, produce erecciones peneanas rígidas.

En la actualidad existen cinco PDEI-5 comercialmente disponibles: Sildenafil, Tadalafilo, Vardenafilo, Udenafilo y Mirodenafilo con un inicio de acción y una tasa de éxito de por lo menos el 65%. Los hallazgos de varios estudios han mostrado que el uso crónico o diario de inhibidores de PDE5 en la disfunción eréctil puede mejorar significativamente la disfunción endotelial con el potencial de cura. Tadalafilo con la concentración de 5 mg es el único inhibidor de PDE5 clínicamente aprobado para uso diario en el tratamiento de la disfunción eréctil.<sup>1</sup>



**Figura 4.** El óxido nítrico (NO) es el mediador primario de la relajación del músculo liso. Después del estímulo sexual sus concentraciones aumentan significativamente a causa de su liberación desde las fibras nerviosas y el endotelio. El NO activa la guanilciclase para favorecer la conversión de GTP en GMPC y con esto disminuye las concentraciones intracelulares de calcio y produce la relajación del músculo liso trabecular. La fosfodiesterasa 5 regula la erección penean dependiente de GMPC al hidrolizarlo y convertirlo en 5-AMP. AMPc también puede mediar la reducción de los niveles intracelulares de calcio. Tadalafilo inhibe la PDE5 y prolonga las acciones celulares del GMPC. PDE5: Fosfodiesterasa 5, GTP: Guanosintrifosfato, GMPC: Monofosfato de guanosina cíclico, ATP: Adenosina trifosfato, AMPc: Adenosina monofosfato cíclico, PGE1: Prostaglandina E1, eNOS: sintasa endotelial de óxido nítrico. *Modificado de Rany Shamloul et al, Erectile Dysfunction, Lancet, 2013.*

## 2. HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

### Epidemiología

La prevalencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) es muy alta en los hombres mayores; es cercana a un 40% en la quinta década de la vida y asciende hasta 90% en la novena década, razón por la cual se puede considerar como una de las principales causas de los síntomas del tracto urinario bajo o síndrome obstructivo urinario bajo (SOUB).<sup>4</sup>

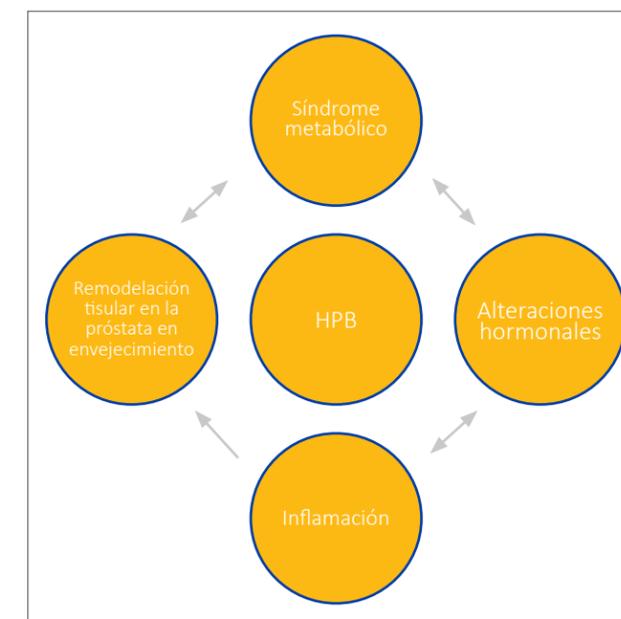
Aunque no es frecuente antes de la edad de 40 años, alrededor del 50% de los hombres desarrolla síntomas relacionados con HPB a la edad 50 años. La incidencia de HPB aumenta 10% por década y alcanza un 80% a la edad de 80 años. Se calcula que el 75% de los hombres mayores de 50 años de edad tiene síntomas ocasionados por HPB y 20 a 30% de los hombres que llegan a los 80 años requiere intervención quirúrgica para su manejo.<sup>5</sup>

### Etiología y patogénesis

Las secreciones de las glándulas urogenitales accesorias apoyan la reproducción masculina y supervivencia del espermatozoide. La próstata contribuye a esta tarea proporcionando nutrientes y un entorno iónico y pH óptimos para el espermatozoide en el líquido seminal. De este modo, la función prostática y las secreciones son necesarias a edades más jóvenes, para la fertilidad y reproducción, pero esta ventaja se pierde a medida que el individuo envejece y surgen problemas como resultado del aumento en el tamaño del tejido nodular, relacionado con la edad y el sobrecrecimiento prostático (antagonismo pleiotrópico). Es interesante anotar que de los centenares de especies que tienen glándulas prostáticas, solo el hombre, el chimpancé y el perro desarrollan hiperplasia prostática benigna o aumento de tamaño prostático benigno. Aunque todavía no se comprende plenamente la patogénesis de la HPB en estas especies, existen dos factores generalmente aceptados: (1) la presencia de andrógenos circulantes y (2) la edad avanzada.<sup>6,7</sup>

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una condición progresiva caracterizada por el aumento del tamaño de la próstata, acompañado de síntomas del tracto urinario inferior. A pesar del alto impacto de la HPB en la salud pública, su patogénesis no se ha dilucidado por completo. De hecho, aunque se han propuesto múltiples teorías, su etiología continúa siendo incierta en algunos aspectos. Varios mecanismos parecen estar involucrados en el desarrollo y progreso de la HPB. Aunque el envejecimiento representa el mecanismo fundamental implicado, recientes hallazgos también han destacado el rol clave de las alteraciones hormonales, el síndrome metabólico y la inflamación. (Figura 5)<sup>5</sup>

**Figura 5.** Relación entre la edad, síndrome metabólico, inflamación, alteraciones hormonales e hiperplasia prostática benigna (HPB).<sup>5</sup>



Aunque todavía no se comprende plenamente la patogénesis de la HPB, varios mecanismos parecen estar implicados en el desarrollo y progreso de la enfermedad. Entre ellos, se incluyen principalmente alteraciones sistémicas y hormonales y vasculares locales, como también, la inflamación prostática que estimularía la proliferación celular. La evidencia reciente sugiere que la HPB es una enfermedad inflamatoria inmune.<sup>5,7</sup>

La inflamación sería iniciada por un estímulo que crearía un entorno proinflamatorio dentro de la próstata. Esta teoría es confirmada por varios estudios en autopsias y clínicos que mostraron una correlación significativa entre la inflamación y la severidad y progreso de la HPB.<sup>5</sup>

### La inflamación en la fisiopatología de la hipertrofia prostática benigna

En años recientes ha surgido el papel de la inflamación crónica en la patogénesis de la HPB. Se cree que la inflamación crónica apoya el proceso de crecimiento fibromuscular en la HPB.

La próstata está normalmente poblada por un número reducido de células T, linfocitos B, macrófagos y mastocitos. Algunos estudios han mostrado que el tejido prostático en pacientes con HPB contiene un infiltrado diseminado de linfocitos T y B y numerosas colonias de macrófagos. La respuesta inmune en la próstata está mediada principalmente por células T, con células T regulatorias en el estroma y células T citotóxicas en el epitelio. En este contexto, utilizando el análisis de expresión de marcadores de activación de células T, Steiner y col. demostraron que dichos mediadores de la inflamación permanecen crónicamente activados.<sup>5</sup>

En una revisión de la literatura a través de una búsqueda en las bases de datos de Medline, Embase y Web Science se encontró que el origen de la inflamación crónica prostática todavía no está claro y podría residir en varios estímulos concomitantes. Se han propuesto diferentes fuentes, incluyendo infecciones bacterianas (*Escherichia coli*), virus (virus del papiloma humano, virus de herpes simple humano y citomegalovirus), organismos sexualmente transmitidos (*Neisseria gonorrhoea*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*), factores dietarios, hormonas, respuesta autoinmune y reflujo urinario.

La persistencia de uno o la combinación de dos

o más de estos estímulos podría conducir a inflamación crónica de la próstata.<sup>8</sup>

La condición inflamatoria crónica puede contribuir a lesión tisular, lo que libera de citoquinas e incrementa la concentración de factores de crecimiento, creando un círculo vicioso local. En este contexto, se ha reportado ampliamente suprarregulación de citoquinas proinflamatorias en tejidos prostáticos de pacientes con HPB.<sup>8</sup>

Para concluir, estos datos respaldan la hipótesis de que el daño tisular, hipoxia y proceso crónico de cicatrización de herida conducen a un proceso persistente de estimulación de tejidos estromales y epiteliales prostáticos, produciendo potencialmente HPB.<sup>8</sup>

El conocimiento actual de la etiología de la HPB sugiere que los cambios endocrinos graduales y la inflamación crónica alteran la homeostasis prostática, particularmente la interacción entre el estroma y el epitelio; el estroma alberga los componentes infecciosos. Los cambios glandulares conducen a alteraciones en la arquitectura, y a menudo volumen del tejido. En consecuencia, la restauración del metabolismo endocrino tisular y reducción de la inflamación crónica son metas específicas para la próstata en el tratamiento de la HPB. (Figura 6)<sup>9</sup>



Figura 6. Mecanismo propuesto para la etiología de la hiperplasia prostática benigna. La inflamación forma parte de un círculo vicioso de cambios glandulares que conducen a alteraciones en el volumen y arquitectura del tejido prostático.<sup>9</sup>

### Opciones de tratamiento

Los hombres con síntomas del tracto urinario inferior o síndrome obstructivo urinario bajo (SOUB), no complicados leves o moderados (que no provocan un problema de salud grave), causados por HPB, quienes no experimentan molestia excesiva por los síntomas, son aptos para someterse a manejo expectante (ME).

Algunas modificaciones menores en los hábitos de vida y el comportamiento pueden tener un efecto beneficioso sobre los síntomas, así como evitar un deterioro clínico que requiera tratamiento médico o quirúrgico. La asesoría debe incluir: 1. Reducción de la ingesta de líquidos a horas concretas, con el objetivo de disminuir la frecuencia urinaria cuando resulta más incómoda; 2. Evitar o moderar el consumo de cafeína y alcohol que pueden ejercer un efecto diurético e irritante; 3. Expresión uretral para evitar el goteo posmiccional; 4. Técnicas de distracción, como compresión del pene, ejercicios respiratorios, presión perineal y ejercicios mentales con el fin de ayudar a controlar los síntomas irritativos; 5. Reentrenamiento vesical, mediante el cual se anima a los hombres a ‘aguantar’ cuando tienen deseo sensitivo con el fin de aumentar la capacidad de la vejiga (hasta aproximadamente 400 mL) y el tiempo transcurrido entre las micciones; 6. Revisión de la medicación y optimización de la hora de administración o sustitución de medicamentos por otros con menos efectos urinarios; 7. Manejo del estreñimiento; 8. Tratamiento farmacológico (Figura 7).<sup>4</sup>

Considerando que la inflamación parece desempeñar un papel importante en el inicio, desarrollo y evolución de la HPB, desde el punto de vista clínico el desarrollo de sustancias que puedan inhibir los cambios inflamatorios en la próstata hiperplásica pueden proveer nuevas estrategias

de tratamiento para la HPB. Los antagonistas de los alfa-1 adrenerreceptores (1-bloqueadores) y los inhibidores de la 5 alfa-reductasa son los representantes mejor establecidos para el tratamiento de la HPB.<sup>10</sup>

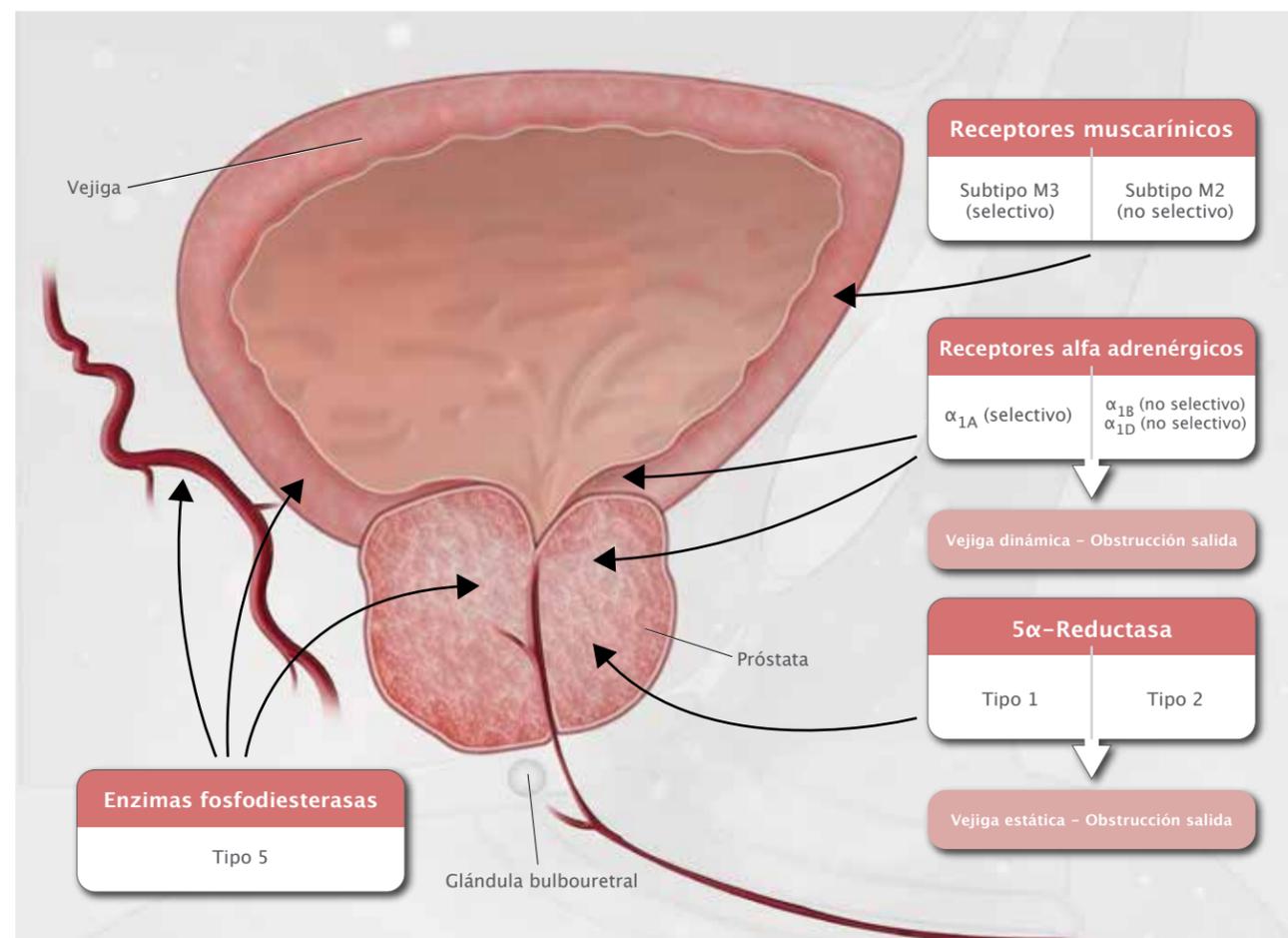
Ambas clases de medicamentos son efectivas pero pueden producir efectos secundarios indeseables, incluyendo disfunción sexual.<sup>11</sup>

Los alfa 1-bloqueadores no reducen el tamaño de la próstata y no previenen la retención urinaria aguda en estudios a largo plazo, de tal manera que eventualmente, algunos pacientes tendrán que ser tratados quirúrgicamente.<sup>8</sup> Sin embargo, la eficacia de los alfa 1-bloqueadores parece mantenerse al menos por cuatro años y tener utilidad para reducir el riesgo de una nueva retención urinaria a corto plazo en pacientes que los comienzan a recibir durante el episodio inicial.<sup>4</sup>

En comparación con placebo, los efectos clínicos de los inhibidores de la 5 alfa-reductasa, como finasteride, se observan tras una duración mínima del tratamiento de 6 a 12 meses. Al cabo de dos a cuatro años de tratamiento, los inhibidores de la 5 alfa-reductasa reducen los SOUB entre 15% a 30%, disminuyen el volumen prostático en un 18% a un 28% y aumentan el Qmax en 1,5-2,0 ml/s en pacientes con SOUB secundarios a crecimiento benigno de la próstata. Los inhibidores de la 5 alfa-reductasa, a diferencia de los alfa-bloqueadores, reducen el riesgo a largo plazo (>1 año) de retención urinaria aguda, así como la necesidad de cirugía. La prevención de la progresión de la enfermedad con los inhibidores de la 5 alfa-reductasa se detecta con un tamaño de la próstata considerablemente menor de 40 ml.<sup>4</sup>

En hombres con síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) sugestivos de HPB, Tadalafilo MK®, administrado a una dosis de 5 mg una vez al día, reduce significativamente dichos síntomas. Además, los hombres sexualmente activos con LUTS relacionados con HPB, y con DE, pueden experimentar mejoría significativa en la función

eréctil cuando son tratados con Tadalafilo, con el beneficio de que se han reportado pocos efectos adversos con el tratamiento.<sup>11</sup>



**Figura 7.** Los síntomas urinarios bajos secundarios presentes en la hiperplasia prostática benigna pueden ocurrir por una vejiga hiperactiva o a una obstrucción al flujo pueden ser tratados farmacológicamente. En la gráfica se señalan los lugares anatómicos de las diferentes moléculas utilizadas para su tratamiento. De los inhibidores de fosfodiesterasa 5, Tadalafilo es el único que tiene aprobación para su uso para esta indicación. *Modificado de Aruma Sarma, Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms, N Engl J Med, 2012*

### 3. Aspectos farmacológicos de Tadalafilo MK®

#### Farmacocinética y farmacodinamia

Tadalafilo MK® es un inhibidor selectivo de la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), encargada de desactivar al vasodilatador óxido nítrico, con eficacia demostrada como tratamiento oral para la DE. Su inicio de acción se produce 30 minutos

después de la administración oral y se mantiene por 36 horas.<sup>2</sup>

Tiene una vida media de 17,5 horas y cuenta con dosificación aprobada de una vez al día, en el tratamiento de la disfunción eréctil (DE).<sup>11</sup>

En un metanálisis de cinco estudios clínicos aleatorizados, 41% a 81% de 1112 sujetos con

insuficiencia renal leve a moderada con DE, se informó mejoría de la erección frente al placebo (35%). Además, se reportó coito exitoso en 73%-80% de 30 min a 36 h después de tomar la tableta de Tadalafilo. El dolor lumbar es una reacción adversa típica de Tadalafilo, que ocurre en tan solo el 5% de las veces.

En estudios recientes se ha estudiado la administración de Tadalafilo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, individualmente y en asociación con Losartán; se encontró que este puede mejorar la función eréctil y que la asociación es más efectiva que la monoterapia.<sup>2</sup>

Las dosis disponibles en Colombia son de 5, 10 y 20 mg. La absorción de Tadalafilo se ve afectada muy poco por las comidas. En un estudio de alrededor de 100 sujetos se examinó la interacción entre alcohol y Tadalafilo y se llegó a la conclusión de que el alcohol (0,6 g/kg de peso corporal) no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de Tadalafilo.<sup>2</sup>

La Asociación Europea de Urología determinó que se requiere de un mínimo de cuatro dosis fallidas para diagnosticar fracaso terapéutico. Se han descrito tasas de deserción hasta del 57% en tres años.<sup>2</sup>

#### Eficacia clínica: Efectividad y seguridad en ensayos clínicos comparativos

Con el fin de comparar la eficacia y seguridad de las diferentes clases de PDE5-I orales para DE, se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Cochrane Library y Embase para identificar estudios aleatorizados controlados que hicieran la comparación de diferentes PDE5-I o PDE5-I con placebo para DE. Se incluyeron 118 estudios (31.195 individuos). No hubo diferencia importante en los resultados entre el metanálisis tradicional y el metanálisis en red. Este último demostró que los PDE5-I fueron superiores al placebo para mejorar la función eréctil. Comparado con Tadalafilo y

Vardenafilo, el Avanafilo fue menos efectivo en la pregunta 1 del Cuestionario de Evaluación Global. Tadalafilo fue más efectivo que Vardenafilo, según lo determinado por el dominio de función eréctil del Índice Internacional de Función Eréctil. Para todos los resultados de eficacia, los efectos absolutos y las pruebas de rango indicaron que Tadalafilo y Vardenafilo fueron los agentes más efectivos. El análisis de seguridad mostró que no hubo diferencia notable entre los agentes. Se concluyó que a dosis recomendadas, los PDE5-I orales son más efectivos que el placebo para DE, y que Tadalafilo parece ser el agente más efectivo, seguido por Vardenafilo.

Debido a que Tadalafilo también tiene muchas otras ventajas, como preferencia del paciente, se puede considerar la primera elección para pacientes con DE.<sup>12</sup>

#### Eficacia y seguridad en el tratamiento de síntomas sugestivos de hiperplasia prostática benigna con Tadalafilo MK®

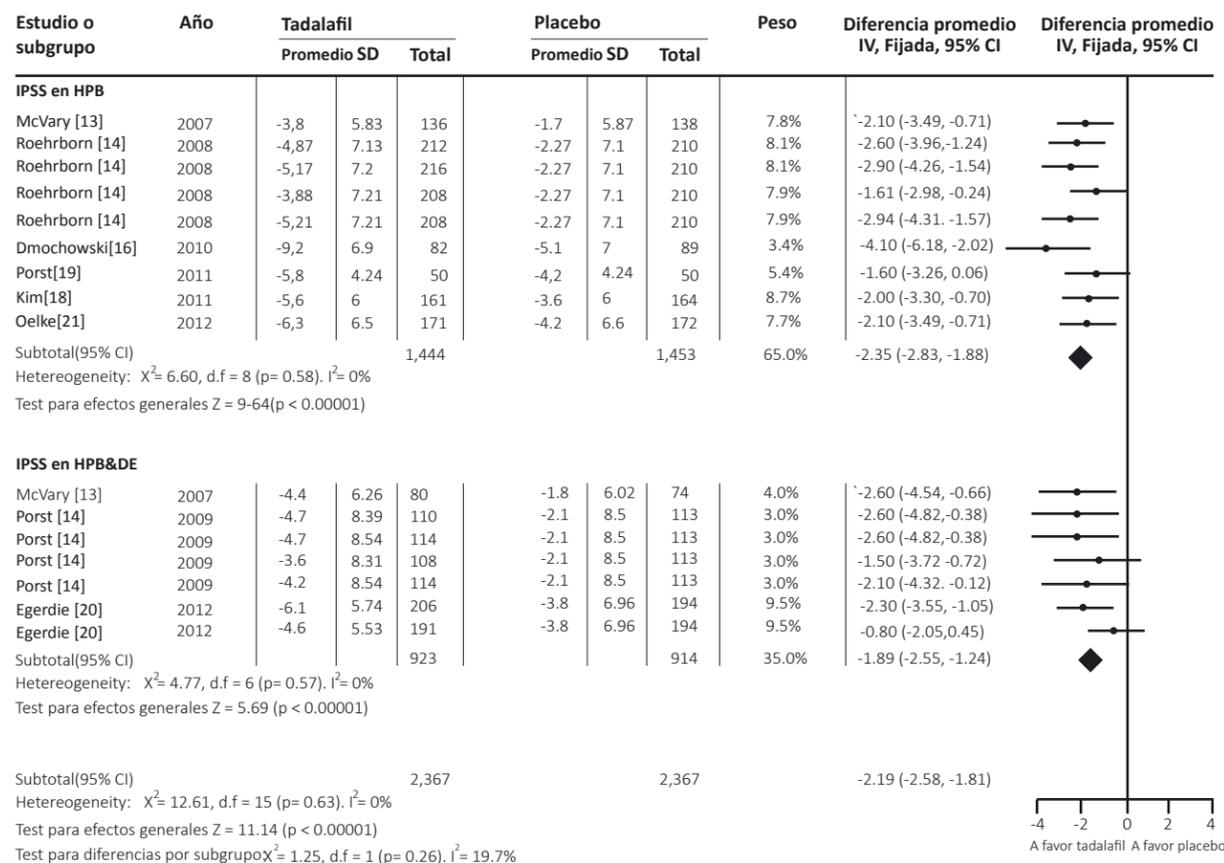
Varios estudios clínicos han mostrado que los inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE5-I), incluyendo el Tadalafilo, pueden mejorar los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) relacionados con HPB (HPB-LUTS). Un estudio clínico aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado, realizado en 2009 en 20 centros de los Estados Unidos y Canadá por Dmochowski y colaboradores, en hombres con HPB-LUTS, demostró la ausencia de efectos adversos de Tadalafilo en la función vesical según lo determinado por varios parámetros urodinámicos.

Para evaluar la eficacia, incluyendo inicio de acción y seguridad de Tadalafilo en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior, sugestivos de HPB y la percepción del sujeto y el médico sobre cambios en los síntomas urinarios, Post y col. llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado, de 12 semanas, en hombres con edad ≥45 años con síntomas del tracto

urinario inferior relacionados con HPB durante >6 meses, quienes recibieron Tadalafil 5 mg (n = 161) o placebo (n = 164), una vez al día. Se encontró que la administración de Tadalafil 5 mg diarios por 12 semanas produjo una reducción clínicamente significativa en los resultados del puntaje total IPSS desde la primera semana, y alcanzó significancia estadística a las cuatro semanas en hombres con HPB-LUTS. El perfil de eventos adversos fue similar al reportado previamente en hombres con disfunción eréctil. <sup>11</sup>

doble-ciego, placebo-controlado, de grupo paralelo, en 581 hombres con síntomas del tracto urinario inferior, secundarios a HPB, sexualmente activos, se evaluaron los efectos de Tadalafil, administrado diariamente, en la función eréctil. El estudio mostró que Tadalafil una vez al día mejora la función eréctil en hombres sexualmente activos, con DE e HPB-LUTS, tanto globalmente como en subgrupos de pacientes clínicamente relevantes, independientemente de las características demográficas basales y de los rasgos de la DE. <sup>11</sup>

Por otra parte, en un análisis post-hoc de un estudio fase 2-3, multinacional, aleatorizado,



**Tabla 5.** Metaanálisis de 2.913 pacientes (1.817 Tadalafil y 1.042 Placebo) que evaluó puntaje internacional de síntomas prostáticos (IPSS) en pacientes con hiperplasia prostática benigna y síntomas urinarios bajos. La dosis de 5 mg obtuvo mejores resultados. Tomado de Yang Dong et al, *Efficacy and Safety of Tadalafil Monotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-Analysis*, *Urol Int*, 2013

### Seguridad y tolerabilidad a largo plazo

Debido a que la mayoría de pacientes con DE requieren tratamiento de manera crónica, los agentes terapéuticos para el tratamiento de la DE deben tener perfiles de seguridad satisfactorios a largo plazo. Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de Tadalafil a largo plazo, Montorsi y col. llevaron a cabo un estudio de extensión, multicéntrico, abierto, a largo plazo, en 1173 hombres con edad promedio de 57 años; un 74,8% de ellos estaban tomando medicamentos concomitantes para condiciones comórbidas, incluyendo diabetes mellitus (30,5%) e hipertensión (29,5%). Estos pacientes habían participado en uno de cinco estudios previos con Tadalafil. La dosis inicial de 10 mg se podía aumentar a 20 mg según

necesidad o reducir a 5 mg si se presentaba algún evento adverso que fuera persistente, intolerable o considerado por el investigador como relacionado con Tadalafil.<sup>13</sup>

El estudio concluyó que Tadalafil administrado a dosis de 5, 10, o 20 mg, tomado según necesidad hasta una vez al día, por 18 a 24 meses, fue seguro y bien tolerado. No hubo hallazgos de laboratorio o electrocardiográficos clínicamente significativos o cambios en los signos vitales atribuibles a Tadalafil en el análisis desde el nivel basal hasta el punto final. La administración de Tadalafil no se asoció causalmente con hepatotoxicidad, neutropenia, trombocitopenia o disfunción renal inducidos por el medicamento. Estos hallazgos respaldan el uso a largo plazo de Tadalafil MK® en el manejo de la disfunción eréctil.<sup>13</sup>

### Seguridad de Tadalafil MK® en poblaciones especiales: pacientes con enfermedad cardiovascular

Un grupo de cardiólogos y urólogos de la Universidad de Princeton en 1999 y 2004 dieron recomendaciones para enfrentar la asociación entre DE y enfermedad cardiovascular. La evaluación de la función cardiaca debe efectuarse periódicamente con un intervalo recomendado de seis meses. (Tabla 4) <sup>2</sup>

**Tabla 6.** Categorías del panel consenso de Princeton<sup>2</sup>

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO
<ul style="list-style-type: none"> <li>Asintomáticos, &lt;3 factores de riesgo</li> <li>Hipertensión controlada. Angina leve, angina estable</li> <li>Revascularización coronaria exitosa</li> <li>Asintomático, sin isquemia en la prueba de estrés posinfarto de miocardio (6-8 semanas)</li> <li>Enfermedad valvular leve</li> <li>Disfunción ventricular izquierda (New York Heart Association, clase I)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asintomáticos, ≥3 factores de riesgo</li> <li>Angina moderada, angina estable</li> <li>Antecedente de infarto de miocardio (2-6 semanas)</li> <li>Disfunción ventricular izquierda o (NYHA, clase II)</li> <li>Secuela no cardiaca de enfermedad arteriosclerótica (por ej. enfermedad cerebrovascular)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angina inestable o angina refractaria</li> <li>Hipertensión no controlada. Insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA clase III/IV)</li> <li>Infarto de miocardio reciente (&lt;2 semanas)</li> <li>Arritmia de alto riesgo.</li> <li>Miocardiopatía hipertrófica obstructiva</li> <li>Enfermedad valvular moderada a severa</li> </ul>

En términos generales, se deben seguir las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (AHA) sobre enfermedad cardiovascular y actividad sexual:<sup>2</sup>

1. Es razonable que los pacientes con enfermedad cardiovascular que quieran iniciar o reiniciar su actividad sexual tengan una historia clínica completa y un examen físico (Clase IIa; Nivel de Evidencia C).
2. Es razonable la actividad sexual para pacientes con enfermedad cardiovascular, en quienes en su evaluación clínica se haya determinado que son de bajo riesgo de complicaciones cardiovasculares (Clase IIa; Nivel de evidencia B).
3. Se justifica una prueba de esfuerzo para aquellos pacientes que no son de bajo riesgo o en aquellos con riesgo indeterminado para evaluar su capacidad de ejercicio y el desarrollo de síntomas, isquemia o arritmias (Clase IIa; Nivel de Evidencia C).
4. La actividad sexual es razonable para pacientes que pueden ejercitarse hasta >3 a 5 METS sin angina, disnea excesiva, cambios en el segmento ST, cianosis, hipotensión o arritmia (Clase IIa; Nivel de evidencia C).
5. La rehabilitación cardíaca y el ejercicio regular pueden ser útiles para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares con la actividad sexual en pacientes con Nivel de Evidencia B.
6. Los pacientes con enfermedad cardiovascular inestable, descompensada y/o sintomática severa deben aplazar su actividad sexual hasta que su condición cardíaca sea estabilizada y manejada adecuadamente (Clase III; Nivel de evidencia C).
7. Los pacientes con enfermedad cardiovascular que experimenten síntomas cardiovasculares precipitados por la actividad sexual deben aplazarla hasta que su condición cardíaca sea estabilizada y manejada adecuadamente (Clase III; Nivel de evidencia C).<sup>2</sup>

## Interacciones medicamentosas

El uso concomitante de inhibidores de la PDE-5 y nitratos disminuye la presión arterial a cifras peligrosas; por tanto, está contraindicada esta combinación.

Se recomienda tener precaución cuando se administre un inhibidor de PDE-5 en conjunto con un bloqueador alfa, ya sea para el tratamiento de hipertensión o para hiperplasia prostática benigna, debido a la posible potenciación del efecto hipotensor, por lo que se aconseja titular este último.

Los inhibidores de la PDE-5 tienen reacciones adversas específicas de clase. Algunas reacciones adversas típicas son dolor de cabeza, dispepsia, enrojecimiento facial, congestión nasal, y alteraciones visuales en la percepción de los colores, causada por la inhibición de la PDE6. Estas reacciones adversas suelen ser leves a moderadas, y transitorias.<sup>2</sup>

## 4. Utilidad del Tadalafil MK® en pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata

### Estudios sobre los efectos del Tadalafil en la recuperación de la función eréctil y calidad de vida del paciente después de prostatectomía radical

La prostatectomía radical (PR) es una opción de tratamiento usada comúnmente para obtener la remisión completa del cáncer de próstata localizado. Desafortunadamente, la cirugía conlleva un riesgo de complicaciones posoperatorias, incluyendo disfunción eréctil. Debido al resultado relativamente favorable del cáncer de próstata después de la PR, los pacientes con cáncer de próstata no solo deben vivir con el constante temor de posibles problemas futuros, entre ellos recurrencia o progreso del cáncer, sino que

también se ven enfrentados a problemas físicos, cognitivos, sexuales y socioeconómicos después del tratamiento.<sup>2</sup>

El término rehabilitación peneana fue usado por primera vez en el 2006 por Brigantiy y se define como el tratamiento médico en el momento o después de la prostatectomía radical para mejorar la restauración de la función eréctil. El concepto de la rehabilitación peneana se basa en toda la investigación realizada sobre la hipoxia en el tejido cavernoso que ocurre al disminuir las erecciones espontáneas, con atrofia peneana, disfunción veno-oclusiva y apoptosis del músculo liso.<sup>2</sup>

La rehabilitación peneana se define como el “uso de cualquier medicamento o dispositivo después de la PR para maximizar la recuperación de la DE”. Por consiguiente, la estrategia de rehabilitación implica el uso de cualquier intervención o combinación para recuperar la función eréctil y debe enfocarse en tres conceptos interrelacionados: (1) mejoramiento de la oxigenación cavernosa, (2) preservación de la estructura y función endotelial, y (3) prevención de cambios estructurales del músculo liso.<sup>14</sup>

La rehabilitación peneana consta de dos tipos de tratamiento. El primero es tratar la DE en sí misma, y el segundo es tratar las deformidades peneanas. Es fundamental iniciar el tratamiento lo más pronto posible después de la PR, antes de que se desarrolle fibrosis peneana. Las estrategias más usadas incluyen agentes individuales o una combinación de PDE5I, inyecciones intracavernosas de agentes vasoactivos (ICIs), inyecciones intrauretrales de agentes vasoactivos y dispositivos de vacío para producir erección (VEDs).<sup>14</sup>

El estudio REACTT conducido por Montorsi y col. tuvo como objetivo comparar la eficacia de Tadalafil administrado diariamente y según necesidad vs. placebo para mejorar la función eréctil (FE) no asistida y reducir la pérdida de longitud peneana después de PR con preservación nerviosa.<sup>13</sup> Se aleatorizaron 423 pacientes a nueve meses de tratamiento con Tadalafil 5 mg una vez

al día, Tadalafil 20 mg según necesidad, o placebo seguido por un período de lavado de seis semanas y tres meses de tratamiento abierto con Tadalafil una vez al día (todos los pacientes). Se evidenció que después de nueve meses de tratamiento, hubo una diferencia significativa en el logro de la meta de IIEF-EF  $\geq 22$  en el grupo tratado con Tadalafil una vez al día, comparado con el grupo placebo. Después del periodo libre de fármaco, no hubo diferencia significativa en la FE entre los grupos, y el 20,9%, 16,9% y 19,1% de pacientes alcanzaron la meta de IIEF-EF en el grupo Tadalafil una vez al día, el grupo que lo recibió según necesidad, y el grupo placebo, respectivamente. En lo referente a la longitud peneana, se produjo menor reducción en el tamaño del pene en el grupo que recibió Tadalafil diariamente (2.2 mm) comparado con los demás grupos (7.9 mm según necesidad, 6.3 mm placebo) a los nueve meses de tratamiento. Estos datos sugieren que los PDE5I pueden desempeñar un papel en la preservación de la integridad cavernosa al proteger contra cambios estructurales después de la neuropraxia posprostatectomía.<sup>15</sup>

En un estudio aleatorizado, doble ciego, doblemente simulado, Gerald y col. evaluaron el tratamiento con Tadalafil iniciado después de prostatectomía radical con preservación de los nervios, para reportar las medidas de integridad peneana, incluyendo longitud peneana con extensión en 423 pacientes con edad < 68 años, aleatorizados después de PR con preservación nerviosa 1:1:1 a tratamiento doble ciego durante nueve meses con Tadalafil 5 mg una vez al día (N = 139, OaD), Tadalafil 20 mg según necesidad (N = 143, PRN), o placebo (N = 141), seguido por un periodo de lavado de seis semanas libre de medicamento y tres meses de tratamiento abierto OaD.<sup>16</sup>

La tumescencia peneana y habilidad para inserción vaginal mejoraron significativamente al final del tratamiento doble ciego y abierto para los pacientes aleatorizados únicamente a Tadalafil OaD. La habilidad para la relación sexual exitosa mejoró significativamente con Tadalafil OaD y PRN vs. placebo durante el tratamiento doble

ciego. Los datos del estudio concluyeron que el inicio temprano de Tadalafil OaD protege de la pérdida de longitud peneana y puede contribuir a proteger de cambios estructurales cavernosos después de PR con preservación nerviosa.<sup>16</sup>

Un estudio de extensión, multicéntrico, abierto, de 24 meses realizado en 2004 por Montorsi y col. en pacientes con DE que habían participado en uno de cinco estudios previos de 8 o 12 semanas, reportó que Tadalafil una vez al día fue más efectivo en la función eréctil asistida con fármaco en hombres con DE después de resección prostática (RP) con preservación nerviosa. El estudio también sugirió un papel potencial de Tadalafil administrado una vez al día en la recuperación de la FE luego de prostatectomía y posible protección de cambios estructurales peneanos.<sup>14</sup>

## Información para prescripción Tadalafil MK®

**Categoría:** Inhibidores de la fosfodiesterasa

**Forma farmacéutica:** Tableta cubierta

**Composición:** Cada tableta cubierta contiene 20 mg de Tadalafil; excipientes c.s.

Cada tableta cubierta contiene 5 mg de Tadalafil; excipientes c.s.

### Farmacología

La erección del pene es producida por un aumento del flujo de sangre debido a la relajación de las arterias del pene y del músculo liso en el cuerpo cavernoso. Esta respuesta está mediada por la liberación de óxido nítrico (ON) desde las terminaciones nerviosas y las células endoteliales, que estimulan la síntesis de GMPc en el músculo liso.

La inhibición de la FDE5 por el Tadalafil produce un aumento de la función eréctil, al incrementar la cantidad de GMPc disponible. Debido a que la estimulación sexual es necesaria para iniciar la liberación local de ON, la inhibición de la FDE5 por el Tadalafil no tiene ningún efecto sobre la erección en ausencia de ésta.

El efecto de la inhibición de la FDE5 sobre las concentraciones de GMPc en el cuerpo cavernoso y las arterias pulmonares también ha sido observado en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su microambiente vascular. El mecanismo por el cual el Tadalafil mejora los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna no ha sido establecido todavía.

### Farmacodinamia

El Tadalafil es un inhibidor de las fosfodiesterasas, selectivo para la tipo 5 (FDE5), la principal isoenzima involucrada en la hidrólisis e inactivación del GMPc en el cuerpo cavernoso del pene y en el endotelio

pulmonar. Al estar disminuido su metabolismo, el GMPc se comienza a acumular al interior de las células de la musculatura lisa de las arterias del pene y el cuerpo cavernoso y produce un aumento del efecto en la relajación de éstas, producido por el ON. La liberación del ON depende también de la activación de las terminaciones nerviosas relacionadas con la estimulación sexual. En el endotelio de las arterias pulmonares, la disminución en la producción de óxido nítrico y el aumento en la expresión de la fosfodiesterasa 5 en las células musculares lisas son el principal mecanismo fisiopatológico que explica la hipertensión pulmonar. Estos mecanismos contribuyen a un aumento en los niveles intracelulares de calcio y potasio promoviendo la vasoconstricción, proliferación de células musculares lisas y resistencia a la apoptosis.

Varios estudios *in vitro* han demostrado que el Tadalafil es altamente selectivo por la FDE5 y presenta una menor afinidad por la fosfodiesterasa 6 (FDE6), en comparación con el Sildenafil o el Vardenafil. La afinidad de este fármaco por la FDE5 es 700 veces superior a la isoforma FDE6, la cual se encuentra relacionada con los mecanismos de la fototransducción en la retina. No se han reportado efectos sobre la presión intraocular, la pupilometría o cambios en la visión a color con relación al Tadalafil. El efecto sobre la FDE5 es 10.000 veces mayor que el que se presenta por la fosfodiesterasa 1, la fosfodiesterasa 2, la fosfodiesterasa 3, la fosfodiesterasa 4 y la fosfodiesterasa 7, isoformas de la enzima que se encuentran presentes en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, músculo esquelético y otros órganos. En el corazón y la pequeñas arterias pulmonares, la fosfodiesterasa 5 se encuentra reprimida, pero se activa con la aparición de resistencia elevada en el lecho vascular pulmonar, como se observa en la hipertensión pulmonar. El efecto de la inhibición de la fosfodiesterasa 5 en el ventrículo derecho del corazón aumenta su ionotropismo (mejora el gasto cardiaco) y disminuye su poscarga por la relajación de los vasos pulmonares.

## Farmacocinética

**Absorción:** Tadalafil se absorbe rápidamente por el tracto digestivo y alcanza su pico plasmático (C<sub>máx</sub> 378 mcg/L para 20 mg) aproximadamente a las dos horas de su administración. Hasta el momento, no hay evidencia de que la absorción se vea afectada por la ingesta simultánea con los alimentos. La duración del efecto del Tadalafil es de hasta 36 horas.

**Distribución:** Tadalafil se une a las proteínas plasmáticas en un 94% y se distribuye ampliamente a todos los tejidos. El volumen de distribución aparente es de 63 litros.

**Metabolismo:** Tadalafil es metabolizado en el hígado mediante reacciones de oxidación a través del citocromo P-450 isoforma CYP3A4, a metabolitos inactivos.

**Eliminación:** Tadalafil se excreta principalmente como metabolitos inactivos; un 61% por las heces y un 36% por la orina. La vida media plasmática es de 17,5 horas. El Tadalafil no es susceptible de ser removido del plasma mediante hemodiálisis.

## Interacciones farmacológicas

El Tadalafil se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4, lo que supone interacciones importantes con inhibidores o inductores enzimáticos de esta vía metabólica. A continuación se describen las interacciones más importantes.

## Efectos aditivos hipotensores

Se pueden presentar efectos hipotensivos aditivos con el consumo simultáneo de alcohol, amlodipino, diltiazem, metoprolol, clonidina, doxazosina, enalapril, otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y diuréticos. El uso de donantes de óxido nítrico como el dinitrato de isosorbide y el mononitrato de isosorbide están absolutamente contraindicados; al ser administrados con Tadalafil pueden tener

un efecto aditivo vasodilatatorio potencialmente fatal. En caso de ser necesario el uso de estos fármacos, se recomienda esperar 72 horas desde la última dosis de Tadalafil.

## Interacciones con CYP3A4

Aumenta los niveles de Tadalafil por inhibición del CYP3A4 el uso simultáneo con antiácidos; antimicóticos azólicos como Ketoconazol, Carbamazepina, Cimetidina, Ciclosporina, Dasatinib, Dronedarona, Fluvoxamina; inhibidores de la proteasa; inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido, metronidazol, jugo de uva, sertralina, zafirlukast, eritromicina. Disminuye los niveles de Tadalafil el consumo simultáneo con deferasirox, desipramina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, rifampicina.

## Sobredosis

En individuos sanos se han reportado dosis únicas de hasta 500 mg y en dosis crónicas se han reportado dosis de hasta 100 mg, siendo el perfil de eventos adversos similar al que se presenta en las dosis terapéuticas habituales. En casos de sobredosis se deben emplear las medidas de soporte básicas según sean requeridas. La hemodiálisis no contribuye de manera significativa a la depuración de Tadalafil.

## Embarazo

**Categoría B:** Los estudios de reproducción en animales no han demostrado riesgo sobre el feto; sin embargo, no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

**Lactancia:** El medicamento ha sido detectado en la leche materna; por tanto, debe evitarse su uso durante este periodo o valorar la relación riesgo beneficio.

## Indicaciones

**Tadalafil MK® 20 mg:** Tratamiento de la disfunción

eréctil.

**Tadalafil MK® 5 mg:** Tratamiento de la disfunción eréctil. Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna. Tratamiento de la disfunción eréctil y los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

**Vía de Administración:** Oral.

## Dosificación

Disfunción eréctil dosis única: La dosis inicial de Tadalafil es de 5 mg previo a la relación sexual; puede llegar a utilizarse una dosis de hasta 20 mg dependiendo de la eficacia y la tolerancia. Se recomienda tomar la tableta con un mínimo de media hora de anticipación a la relación sexual.

Disfunción eréctil tratamiento crónico: En el tratamiento crónico de la disfunción eréctil, la dosificación de Tadalafil MK® debe ser de 2,5 a 5,0 mg al día, tomándose siempre a la misma hora.

## Contraindicaciones

En estudios clínicos, Tadalafil ha incrementado el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa es debido a la combinación de los efectos de Tadalafil y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, Tadalafil está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico. No se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad al Tadalafil o a cualquiera de sus excipientes. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa.

## Precauciones y advertencias

Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición. Riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión. Riesgo de presentar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

## Eventos adversos

Los eventos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se pueden anticipar de acuerdo a la ubicación y función de la fosfodiesterasa afectada. Los más frecuentes son la cefalea y enrojecimiento facial. Entre los eventos adversos cardiovasculares han sido descritos angina de pecho, hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope y taquicardia. Entre los dermatológicos se han incluido la aparición de prurito, erupción cutánea y sudoración. Los eventos adversos relacionados con el sistema digestivo han incluido dispepsia, diarrea, boca seca, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, náuseas, dolor abdominal y vómito, alteraciones de la función hepática tales como aumento de los niveles séricos de la enzima y glutamil transpeptidasa (GGT). En el sistema genitourinario se ha encontrado la aparición de erecciones súbitas y priapismo. En el sistema musculoesquelético se han reportado mialgias, artralgias y cervicalgias. Los eventos adversos respiratorios han incluido congestión nasal, disnea, epistaxis, faringitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En el sistema nervioso se han incluido dolor de cabeza, mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, migraña y vértigo.

Los eventos adversos oftalmológicos incluyen visión borrosa, cambios en la visión a color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento del lagrimeo e hinchazón de los párpados. Es de resaltar la relación que se ha encontrado en estudios postcomercialización entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluyendo al Tadalafil, y la aparición de neuropatía óptica isquémica anterior, una causa de disminución de la visión que puede producir pérdida permanente de la visión. También han sido reportados la aparición de astenia, edema facial, fatiga, dolor en una extremidad, disminución o pérdida repentina de la audición y reacciones de hipersensibilidad, entre ellos, el síndrome de Stevens-Johnson y la dermatitis exfoliativa.

## Tadalafilo

La experiencia postcomercialización ha incluido la aparición de convulsiones y amnesia global transitoria.

**Condición de venta:** Con fórmula médica.

### Recomendaciones generales

Almacenar a temperatura inferior a 30° C. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Fabricado por Tecnoquímicas S.A., Jamundí – Colombia.

Comercializado por Tecnoquímicas S.A., Cali – Colombia.

Colombia: Reg. San. No. INVIMA 2014M-0015208

Colombia: Reg. San. No. INVIMA 2014M-0015195

® Marca Registrada.

Cualquier inquietud comuníquese con la línea 01 8000 523339

MK®

División de Tecnoquímicas S.A.

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico:

email: [divisionmedica@tecnoquimicas.com](mailto:divisionmedica@tecnoquimicas.com)

Calle 23 No. 7 - 39

Cali, Colombia

[www.tecnoquimicas.com](http://www.tecnoquimicas.com)



MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES



## Tadalafilo

### Referencias

1. Rany Shamloul, Hussein Ghanem, Erectile dysfunction. Lancet 2013; 381: 153–65.
2. Ceballos María del Pilar et al. Sociedad Colombiana de Urología - Guías de Práctica Clínica (GPC). Guía de Disfunción Eréctil Sociedad Colombiana de Urología. 2012; pp. 1-32.
3. Kim Edward David. Erectile Dysfunction. <http://emedicine.medscape.com/article/444220/overview#a4>. Consultado febrero 3, 2016.
4. López-Ramos Hugo et al. Guía de Manejo Hiperplasia Prostática Benigna Sociedad Colombiana de Urología – 2014; pp. 1-52.
5. Briganti Alberto et al. Benign Prostatic Hyperplasia and Its Aetiologies. European Urology Supplements 8 (2009 ); 865–871.
6. Untergasser (7) Gerold et al. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling Experimental (7) Gerontology 40 (2005) 121–128.
7. Kramer Gero et al. Is Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) an Immune Inflammatory Disease? European Urology 51 (2007) 1202–1216.
8. Gandaglia Giorgio et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU International 2013; 112, 432–441.
9. Schalken Jack A. et al. Inflammation in the Pathophysiology of Benign Prostatic Hypertrophy. European Urology Supplements 2015; 14: 1455-1458.
10. Wang Long et al. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: Implications for therapy. Medical Hypotheses (2008) 70, 1021–1023.
11. Porst Hartmut et al. Efficacy and Safety of Tadalafil Once Daily in the Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International Randomized, a.Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. European Urology 2011; 60:1105 – 1113.
12. Yuan JinQiu JinQiu et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European Urology 2013; 63:902 – 912.
13. Montorsi F. et al. Long-Term Safety and Tolerability of Tadalafil in the Treatment of Erectile Dysfunction. European Urology 45 (2004) 339–345.
14. Jae Heon Kim, Seung Wook Lee. Korean. Current status of penile rehabilitation after radical prostatectomy. J Urol 2015;56:99-108.
15. Clavell-Hernandez Jonathan, Wang Run. Penile rehabilitation following prostate cancer treatment: review of current literature. Asian Journal of Andrology (2015) 17, 916–922.
16. Brock Gerald. Effect of Tadalafil Once Daily on Penile Length Loss and Morning Erections in Patients After Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy: Results From a Randomized Controlled Trial. Urology 2015; 85:1090-1096.
17. Steers William D. Pharmacologic Treatment of Erectile Dysfunction. Rev Urol. 2002;4(suppl 3):S17–S25.
18. McVary Kevin T. Erectile Dysfunction. N Engl J Med 2007;357:2472-81.



**MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES**

Monografía Tadalafillo MK®. Diseño Farmacéutico, Tecnoquímicas S.A. Código: 1095799. 03/2017

Para mayor información visite nuestro portal [www.tecnoquimicasfarma.com](http://www.tecnoquimicasfarma.com)

