

REVISIÓN

Uso continuado de inhibidores de la PDE5 en el tratamiento de la disfunción eréctil: nuevas perspectivas y oportunidades



Ana María Puigvert ^{a,*}, Rafael Prieto ^b y Ferran García ^c

^a Instituto de Andrología y Medicina Sexual (IANDROMS), Barcelona, España

^b Unidad de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva, Hospital Regional Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^c Unidad de Andrología, Servicio de Reproducción, Instituto Marqués, Barcelona, España

Recibido el 10 de octubre de 2016; aceptado el 24 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 12 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Disfunción eréctil;
Inhibidores de la
fosfodiesterasa;
Inhibidores de la
PDE5

KEYWORDS

Erectile dysfunction;
Phosphodiesterase
inhibitors;
PDE5 inhibitors

Resumen Actualmente existe un debate acerca del uso continuado de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en el tratamiento de la disfunción eréctil. Varios estudios apoyan el beneficio que, incluso a bajas dosis, esta estrategia terapéutica tiene sobre la función eréctil –incluso en pacientes considerados difíciles de tratar–, y sobre la espontaneidad y naturalidad de las relaciones sexuales. También ha demostrado además ser bien tolerados y seguros. Más allá de la inhibición de la fosfodiesterasa 5, el efecto sobre la función eréctil parece basarse en la mejora de la función endotelial y de la oxigenación del área vascular peneana resultado del incremento del número de erecciones, restando así importancia a la farmacocinética. Aunque la evidencia es limitada, este nuevo escenario abre nuevas oportunidades en el tratamiento de pacientes para los que el tratamiento a demanda no es efectivo o apropiado, y podría favorecer la espontaneidad de la vida sexual.

© 2017 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Continuous use of PDE5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: New insights and opportunities

Abstract At present, there is debate regarding the continuous use of phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. Cumulative evidence supports the benefit, even at low doses, that continuous treatment has on erectile function –even in difficult-to-treat patients–, and on the spontaneity and naturalness of sexual relationships. Safety and tolerability

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ampuigvert@gmail.com (A.M. Puigvert).

have also proven to be good. Beyond phosphodiesterase 5 inhibition, the effect of continuous treatment of erectile function appears to be based on improvement of endothelial function and oxygenation of the penile vascular bed as a result of the increased number of erections, hence playing down the importance of pharmacokinetics. Although evidence is still limited, this new scenario opens new paths for the treatment of erectile dysfunction patients in whom on-demand treatments are not effective or deemed appropriate, and would benefit the spontaneity of sexual life.

© 2017 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Cerca de cumplirse los 20 años del lanzamiento de sildenafil, el primer inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5) con indicación para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE), los iPDE5 continúan siendo en nuestros días, por su efectividad, su seguridad y buena tolerabilidad, el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con DE, salvo que exista una contraindicación específica¹. Las nuevas moléculas desarrolladas desde entonces (vardenafil y tadalafilo y, más recientemente, avanafil y udenafil), y las que seguro vendrán en un futuro no muy lejano, hacen de los iPDE5 unos fármacos en continuo desarrollo con un potencial terapéutico que va incluso más allá de la DE.

Por otro lado, el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la DE y del relevante papel del óxido nítrico, del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y de la PDE5 en los mecanismos moleculares subyacentes a la erección han llevado a plantearse nuevas formas de uso de los iPDE5 más allá de la inhibición temporal de la PDE5 para lograr una erección². No en vano, la DE es una alteración de la esfera sexual que puede instaurarse de forma crónica. En los últimos años existe un gran debate acerca del beneficio que podría proporcionar el uso continuado (e incluso diario) de los iPDE5.

Base biológica del uso continuado de inhibidores de la fosfodiesterasa 5

La disfunción endotelial y la consiguiente reducción de la liberación de óxido nítrico del endotelio contribuyen a la fisiopatología de la DE de origen vascular^{3,4}. Diversos estudios apoyan que el uso continuado de iPDE5 mejoraría la función endotelial, independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular, mediante el mantenimiento de una concentración alta de GMPc⁵. Esta evidencia es importante porque indicaría que el tratamiento continuado podría modificar la fisiopatología de la DE⁶. Por otro lado, al incrementar el número de erecciones, tanto nocturnas como ocasionales durante el día, el uso continuado de iPDE5 contribuiría a aumentar la oxigenación del área vascular peneana, lo que mejoraría la funcionalidad endotelial y protegería la función del cuerpo cavernoso^{7,8}. A su vez, al impedir la degradación

del GMPc, los iPDE5 ejercerían un papel protector sobre el músculo liso cavernoso, como se ha demostrado en modelos animales^{9,10}. El uso continuado de los iPDE5 podría ser útil incluso en problemas de rehabilitación endotelial tras lesiones traumáticas peneanas, vasculares, neurales o mixtas, como es el caso de la rehabilitación tras prostatectomía radical¹¹.

Pacientes a los que beneficiaría un uso continuado

A pesar de la eficacia de los iPDE5, hasta un 35% de los pacientes con DE no responden al tratamiento o no están satisfechos con este¹². No es por tanto de extrañar que uno de los primeros estudios acerca del beneficio del tratamiento continuado con un iPDE5 se basara en pacientes considerados «difíciles de tratar». McMahon¹³ valoró la toma diaria de tadalafilo a dosis flexibles de 10 y 20 mg durante 12 semanas en 112 pacientes con DE de moderada a grave de diversas etiologías no respondedores al tratamiento a demanda con iPDE5. El 69% de estos pacientes expresó una mejora en las erecciones. El beneficio del tratamiento continuado en pacientes con diabetes, otro grupo de pacientes considerado «difícil de tratar», fue investigado por Price et al.¹⁴ en el mismo año que se lanzó sildenafil (1998). Los 21 pacientes participantes recibieron una dosis diaria de sildenafil 50 o 25 mg o placebo, lo que resultó en una mejora de las erecciones en respectivamente el 52, 50 y 10% de los pacientes ($p < 0,05$ vs. placebo). Por otro lado, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo por Santi et al.¹⁵ entre 54 varones con DE y diabetes que recibieron tratamiento durante 6 meses con vardenafil 10 mg o placebo 2 veces al día mostró una mejora significativa de la función eréctil durante el tratamiento ($p < 0,001$ vs. placebo). Mirone et al.¹⁶, en el primer estudio comparativo en el que participaron 14 países europeos y 4.262 pacientes con DE, la mayoría de ellos con alguna comorbilidad, evaluaron la eficacia del tratamiento a demanda con tadalafilo 20 mg frente al uso continuado de la misma dosis 3 veces a la semana, ambos durante 6 semanas, y la preferencia de los pacientes por estas pautas de tratamiento. Aunque ambos tratamientos fueron eficaces y se toleraron bien, el 57,8% de los pacientes prefirió el tratamiento a demanda, frente a un 42,4% que prefirió el uso 3 veces a la semana.

Por otro lado, la experiencia clínica revela que la mayoría de los pacientes con DE desearían que su vida sexual volviese a ser «la normal» antes de empezar a padecer DE, y que fuese más «natural» que la lograda con el tratamiento a demanda. Los aspectos relacionados con la espontaneidad, la autoestima y la calidad de vida influyen tanto en la satisfacción con el tratamiento como la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad⁵. Estudios recientes han explorado el efecto del tratamiento continuo con un iPDE5 sobre la confianza, la naturalidad y la espontaneidad en la vida sexual. En un estudio llevado a cabo por McMahon¹⁷, el 72% de los pacientes prefirió la toma diaria de tadalafilo frente al tratamiento a demanda, siendo el motivo principal para ello la mejora de la espontaneidad (55,2%). Sommer et al.¹⁸, en un estudio abierto prospectivo, analizaron la espontaneidad en las relaciones sexuales entre 112 pacientes respondedores a tratamiento erectogénico que fueron tratados durante 12 meses con una dosis diaria de sildenafil 50 mg administrada por la noche o sildenafil 50 o 100 mg a demanda. Al cabo de un mes de acabar el tratamiento, el 60,4% de los pacientes tratados con una dosis diaria de sildenafil 50 mg había normalizado su función eréctil frente al 8,2% de los pacientes tratados a demanda, lo que se mantuvo incluso después de 6 meses de haber finalizado el tratamiento. Shabsigh et al.¹⁹ valoraron la confianza y la dificultad percibida para llevar a cabo el acto sexual en pacientes con DE que presentaban respuesta incompleta a iPDE5 administrado a demanda. En este estudio doble ciego los pacientes recibieron una dosis diaria de tadalafilo 2,5 mg (titulado hasta 5 mg) o 5 mg o placebo durante 12 semanas. Los pacientes tratados con tadalafilo experimentaron una mejora significativa frente a placebo en la confianza (de «muy baja» a «moderada» en el cuestionario *Confidence in Performing Sexual Intercourse Questionnaire*) y en la dificultad para llevar a cabo el acto sexual (de «muy difícil» a «moderadamente» o «algo difícil» en el cuestionario *Difficulty in Performing Sexual Intercourse Questionnaire*). Aunque por el momento se carece de evidencia, los beneficios del tratamiento continuado sobre la espontaneidad y la confianza podrían ser de gran utilidad incluso en el tratamiento de pacientes con ansiedad anticipatoria por desligar el rendimiento sexual de la toma del medicamento o de que la concentración sérica sea óptima^{6,20}. Quedaría igualmente por investigar si el tratamiento a demanda aportaría algún beneficio especial a algunos tipos de pacientes con DE tratados con iPDE5 de forma continuada.

¿Misma dosis que a demanda?

El uso diario de un iPDE5 en pacientes naïve usando dosis inferiores a las usadas a demanda fue descrito por primera vez por Porst et al.²¹. En este estudio doble ciego, 268 varones con DE fueron aleatorizados a tratamiento diario con tadalafilo 10 o 5 mg o placebo durante 12 semanas. Al final del estudio se observó un cambio significativo frente placebo en ambos grupos tratados con tadalafilo para todas las variables primarias de eficacia de la función sexual analizadas. Un análisis retrospectivo de los pacientes que completaron este estudio y un período posterior de tratamiento abierto con tadalafilo 5 mg durante un año (n = 160) mostró que el 46,3% de los pacientes mantenía aún la mejora de la función sexual

a las 4 semanas de haber acabado el tratamiento²². Por otro lado, McMahon¹⁷, en un estudio abierto y cruzado, comparó de nuevo el tratamiento a demanda con tadalafilo 20 mg frente a una dosis inferior (10 mg) diaria durante 26 semanas en 145 pacientes con DE de leve a moderada de diversas etiologías. Con respecto al tratamiento a demanda, el tratamiento continuado se asoció a una mejora significativa de la función eréctil.

El uso continuado de dosis bajas en pacientes considerados «difíciles de tratar» fue investigado por Hatzichristou et al.²³ en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en 298 pacientes con DE y diabetes que fueron tratados con dosis diarias de tadalafilo aun inferiores a las anteriores (5 o 2,5 mg) durante 12 semanas. Los pacientes que recibieron una dosis diaria de tadalafilo 5 o 2,5 mg mostraron una mejora significativa de la función eréctil frente a placebo. Recientemente, Kim et al.²⁴ han informado del retorno a una función eréctil normal (índice internacional de función eréctil [IIEF] ≥ 26) en el ~40% de los pacientes no respondedores a dosis máximas de sildenafil, vardenafilo y tadalafilo que fueron tratados con una dosis diaria de tadalafilo 2,5-5 mg durante 12 semanas.

¿Cualquier inhibidor de la fosfodiesterasa 5 es igual?

Aunque los diferentes iPDE5 no muestran diferencias en cuanto a su eficacia, seguridad y tolerabilidad¹, sí las tienen en cuanto a la selectividad y especificidad por la PDE5 y en el perfil farmacocinético²⁵, lo que podría afectar a su efectividad en el uso continuado. Como hemos visto, la gran mayoría de los estudios que han investigado la eficacia del tratamiento continuado en una variedad de pacientes han sido llevados a cabo con tadalafilo. Esto tiene sentido, ya que se trata del iPDE5 que presenta una vida media más larga: 17,5 vs. 3-5 h sildenafil, 4-5 h vardenafilo y 5-17 h avanafil (tabla 1)²⁶⁻²⁹. Por este motivo, incluso administrado a demanda, el tratamiento con tadalafilo se ha asociado a un aumento de la confianza sexual del paciente, tanto directamente por el efecto sobre la función eréctil como indirectamente por el aumento de la espontaneidad y la menor preocupación por el tiempo que ha de esperar hasta que haga efecto³⁰. Administrado de forma continua, a los 5 días de la toma diaria de 5 mg se alcanza el estado estacionario de la concentración plasmática, con una exposición ~1,6 veces superior que la lograda tras una dosis única³¹. Tadalafilo es, de hecho, el único iPDE5 aprobado por la *European Medicines Agency* para el tratamiento diario de la DE a bajas dosis (5 o 2,5 mg, dependiendo de la tolerabilidad del paciente)²⁶.

No cabe duda de que la vida media del fármaco es importante a la hora de plantearse el tratamiento continuado, dado que una vida media corta podría implicar la necesidad de múltiples dosis, lo que afectaría al cumplimiento del tratamiento⁶. Pero ¿realmente es tan importante en el caso de los iPDE5? Si el objetivo del tratamiento continuado es la mejora de la función eréctil a largo plazo mediante la rehabilitación de la función endotelial o la oxigenación del tejido peneano mediada por el efecto erectogénico, el perfil farmacocinético dejaría de ser tan relevante. La evidencia científica acerca del impacto del tratamiento continuado

Tabla 1 Características de los iPDE5 disponibles en España

	Fármaco					
	Sildenafil	Vardenafil	Vardenafil bucodispersable	Avanafil	Tadalafil	Tadalafil diario
Dosis oral (mg)	25, 50 y 100	5, 10 y 20	10	50, 100 y 200	10 y 20	5
C _{máx} (min)	30-120 Mediana: 60	30-120 Mediana: 60	30-120	30-45	120	120 (el estado estacionario se alcanza a los 5 días)
Vida media	3-5 h	4-5 h	4-5	6-17 h (Europa) 5 h (EE. UU.)	17,5 h	17,5 h
Toma del comprimido antes actividad sexual	60 min	25-60 min	25-60 min	30 min	30 min	Una vez/día, todos los días
Duración del efecto	4-5 h	4-5 h	4-5 h	Hasta 6 h	Hasta 36 h	Continuo
Interacción con alimentos ricos en grasas	Sí	Sí	No	Sí	No	No
Interacción con alcohol	No	No	No	Sí	No	No
Excreción	Heces: 80% Orina: 13%	Heces: 91-95% Orina: 2-6%	Heces: 91-95% Orina: 2-6%	Heces: 62% Orina: 21%	Heces: 61% Orina: 36%	Heces: 61% Orina: 36%

C_{máx}: concentración plasmática máxima.Fuente: Referencias²⁶⁻²⁹.

con un iPDE5 sobre la función endotelial y la hipotética capacidad de estos para moderar la historia natural de la DE es aún escasa. La evidencia aportada por los estudios iniciales³²⁻³⁴ se basó en períodos cortos de tratamiento, y es necesario valorar este efecto a largo plazo. En el estudio llevado a cabo por Sommer et al.¹⁸ comentado anteriormente, los pacientes tratados durante 12 meses con una dosis diaria de sildenafil 50 mg administrada por la noche mostraron una mejora significativa del flujo sanguíneo de la arterias cavernosas peneanas (incremento de la velocidad sistólica pico de de 11,2 cm/s) que se mantuvo durante los 6 meses posteriores al abandono del tratamiento, lo que podría ser un reflejo de una mejora de la función endotelial. El estudio llevado a cabo por Santi et al.¹⁵ en varones con DE y diabetes comentado anteriormente mostró también que marcadores de la función endotelial como la dilatación mediada por el flujo o la concentración de interleucina 6 mejoraron significativamente frente a placebo. La concentración sérica de este mediador inflamatorio relacionado con la disfunción endotelial y la aterosclerosis se redujo tras 6 meses de tratamiento y se mantuvo durante los 6 meses posteriores de seguimiento, lo que indica un efecto mantenido sobre la inflamación. Por el contrario, la dilatación mediada por el flujo no se mantuvo tras el cese del tratamiento, lo que muestra que las modificaciones en marcadores hemodinámicos se explicarían solo en parte por modificaciones en marcadores endoteliales. Es probable además que ambos valoren aspectos diferentes de la vasodilatación y la inflamación crónica. Un metaanálisis ha mostrado que sildenafil produce mejoras significativas en estos parámetros³⁵. Esta evidencia apoya que probablemente el efecto sobre el endotelial vascular y la oxigenación sea un efecto de clase, lo

que llevaría a no atribuir el efecto sobre la función eréctil del tratamiento continuado con iPDE5 únicamente a las propiedades farmacocinéticas.

Seguridad del tratamiento continuado

Los estudios en los que se ha valorado el efecto del tratamiento continuado con un iPDE5 a largo plazo han mostrado que, al igual que usados a demanda, los iPDE5 son bien tolerados y seguros en el uso continuado. Aunque la inhibición continuada de la PDE5 podría dar lugar a taquifilaxia por la acumulación de GMPc, este efecto no se ha observado en estudios animales³⁶ ni en los estudios clínicos realizados hasta el momento^{5,37}. En cualquier caso, es necesario investigar la seguridad a más largo plazo.

Conclusiones

Pese a que la evidencia es aún limitada, los resultados observados en una variedad de pacientes con DE apoyarían que el tratamiento continuado con un iPDE5 es efectivo y seguro en el tratamiento de la DE y que podría beneficiar a una amplia variedad de pacientes en los que el uso del tratamiento a demanda no es efectivo o apropiado. El tratamiento continuado con un iPDE5 contribuiría asimismo a favorecer la naturalidad y la espontaneidad de las relaciones sexuales, un aspecto muy valorado por los pacientes con DE. El aspecto racional sobre el que se basa el beneficio sobre la función eréctil (mejora de la función endotelial e incremento de la oxigenación del área vascular peneana mediada por el

efecto erectogénico) indicaría que este efecto prevalecería sobre el perfil farmacocinético del iPDE5.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

La redacción del presente trabajo ha contado con apoyo editorial financiado por Bayer Healthcare.

Autoría

Declaro, en nombre de los autores, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría conforme a lo recogido en el apartado de «Autoría» de las normas de la revista.

Conflictos de intereses

Declaro, en nombre de los autores, la inexistencia de conflictos de intereses, incluidos intereses específicos de financiación y relaciones o vínculos de relevancia en relación con el tema o los materiales tratados en el manuscrito.

Agradecimientos

La autora expresa su agradecimiento a Beatriz Viejo, PhD, por su ayuda en la edición del presente manuscrito.

Bibliografía

- Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: Recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016;13:465–88.
- Burnett AL. Molecular pharmacotherapeutic targeting of PDE5 for preservation of penile health. *J Androl.* 2008;29:3–14.
- Burnett AL. Nitric oxide in the penis: Physiology and pathology. *J Urol.* 1997;157:320–4.
- Saenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S, Gonzalez-Cadavid N, Heaton J, Pickard R, et al. Physiology of erectile function. *J Sex Med.* 2004;1:254–65.
- Fusco F, Razzoli E, Imbimbo C, Rossi A, Verze P, Mirone V. A new era in the treatment of erectile dysfunction: Chronic phosphodiesterase type 5 inhibition. *BJU Int.* 2010;105:1634–9.
- Lee KC, Brock GB. Daily dosing of PDE5 inhibitors: Where does it fit in? *Curr Urol Rep.* 2013;14:269–78.
- Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, van Poppel H, Graefen M, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008;54:924–31.
- Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: Results of a prospective, randomized trial. *J Urol.* 1997;158:1408–10.
- Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology.* 2006;68:429–35.
- Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini M, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, et al. Long-term continuous sildenafil treatment ameliorates corporal veno-occlusive dysfunction (CVOD) induced by cavernosal nerve resection in rats. *Int J Impot Res.* 2008;20:202–12.
- Padma-Nathan H. PDE-5 inhibitor therapy for erectile dysfunction secondary to nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Rev Urol.* 2005;7 Suppl 2:S33–8.
- McMahon CN, Smith CJ, Shabsigh R. Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail. *BMJ.* 2006;332:589–92.
- McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil. *J Sex Med.* 2004;1:292–300.
- Price DE, Gingell JC, Gepi-Attee S, Wareham K, Yates P, Boolell M. Sildenafil: Study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men. *Diabet Med.* 1998;15:821–5.
- Santi D, Granata AR, Guidi A, Pignatti E, Trenti T, Roli L, et al. Six months of daily treatment with vardenafil improves parameters of endothelial inflammation and of hypogonadism in male patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction: A randomized, double-blind, prospective trial. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:513–22.
- Mirone V, Costa P, Damber JE, Holmes S, Moncada I, Van Ahlen H, et al. An evaluation of an alternative dosing regimen with tadalafil, 3 times/week, for men with erectile dysfunction: SURE study in 14 European countries. *Eur Urol.* 2005;47:846–54, discusión 54.
- McMahon C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2005;2:415–25, discusión 25–7.
- Sommer F, Klotz T, Engelmann U. Improved spontaneous erectile function in men with mild-to-moderate arteriogenic erectile dysfunction treated with a nightly dose of sildenafil for one year: A randomized trial. *Asian J Androl.* 2007;9:134–41.
- Shabsigh R, Donatucci C, Costabile R, Perelman MA, Burns P, Zeigler H, et al. Reliability of efficacy in men with erectile dysfunction treated with tadalafil once daily after initial success. *Int J Impot Res.* 2010;22:1–8.
- Ferguson JE 3rd, Carson CC 3rd. Phosphodiesterase type 5 inhibitors as a treatment for erectile dysfunction: Current information and new horizons. *Arab J Urol.* 2013;11:222–9.
- Porst H, Giuliano F, Gline S, Ralph D, Casabe AR, Elion-Mboussa A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2006;50:351–9.
- Porst H, Gline S, Ralph D, Zeigler H, Wong DG, Woodward B. Durability of response following cessation of tadalafil taken once daily as treatment for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:3487–94.
- Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Auriales E, Buvat J, Brock GB, Spera G, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med.* 2008;25:138–46.
- Kim ED, Seftel AD, Goldfischer ER, Ni X, Burns PR. A return to normal erectile function with tadalafil once daily after an

- incomplete response to as-needed PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med.* 2014;11:820–30.
25. Astobieta-Odrizola A, Ibarluzea-González G, Pereira-Arias JG, Gallego-Sánchez JA, Gamarra-Quintanilla M, Camargo-Ibargaray I. La farmacocinética/farmacodinámica de los iPDE5. ¿Clínicamente significativos? La farmacocinética clínica de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en disfunción eréctil. *Rev Int Androl.* 2007;5:59–62.
26. Ficha técnica de Cialis® [página en Internet] [citada 20 Jul 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000436/WC500026318.pdf
27. Ficha técnica Levitra®. [página en Internet] [citada 20 Jul 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000475/WC500039992.pdf
28. Ficha técnica Viagra®. [página en Internet] [citada 20 Jul 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000202/WC500049830.pdf
29. Ficha técnica Spedra®. [página en Internet] [citada 20 Jul 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/0002581/WC5000145206.pdf
30. Sontag A, Ni X, Althof SE, Rosen RC. Relationship between erectile function and sexual self-confidence: A path analytic model in men being treated with tadalafil. *Int J Impot Res.* 2014;26:7–12.
31. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:280–8.
32. Desouza C, Parulkar A, Lumpkin D, Akers D, Fonseca VA. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1336–9.
33. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:845–51.
34. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol.* 2005;47:214–20.
35. Santi D, Giannetta E, Isidori AM, Vitale C, Aversa A, Simoni M. Therapy of endocrine disease. Effects of chronic use of phosphodiesterase inhibitors on endothelial markers in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R103–14.
36. Vernet D, Magee T, Qian A, Nolzco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. Phosphodiesterase type 5 is not upregulated by tadalafil in cultures of human penile cells. *J Sex Med.* 2006;3:84–94.
37. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: The day after. *Eur Urol.* 2007;51:75–88.