

ORIGINAL

Efecto del tadalafilo 5 mg/día en la hemodinámica peniana en pacientes con disfunción eréctil

Carlos Gasanz^{a,*}, Daniel Moreno-Mendoza^b, Juan Fernando Villegas^b,
María Fernanda Peraza^b, Joaquim Sarquella^b, Eduard Ruiz-Castañé^b
y Josvany Sánchez-Curbelo^b

^a Servicio de Urología, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Andrología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

Recibido el 29 de febrero de 2020; aceptado el 8 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 23 de diciembre de 2020



PALABRAS CLAVE

Disfunción eréctil;
Ecografía doppler
peniana;
Hemodinámica
peniana;
Tadalafilo

Resumen

Antecedentes y objetivo: Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son los fármacos más utilizados para tratar a los pacientes con disfunción eréctil (DE). Los métodos para diagnosticar y evaluar la DE así como la respuesta al tratamiento son básicamente clínicos, es decir, la percepción del paciente sobre la calidad de su erección y la realización de cuestionarios validados. Actualmente aun es necesario identificar marcadores que puedan predecir la respuesta al tratamiento farmacológico. Este estudio pretende evaluar si la toma diaria de tadalafilo 5 mg es capaz de inducir cambios en la hemodinámica peniana (midiendo la velocidad del pico sistólico (VPS) y la aceleración sistólica (AS) mediante ecografía doppler, sin utilizar alprostadilo) y estudiar si estos cambios tienen una correlación clínica. El objetivo es identificar un factor predictivo hemodinámico de respuesta al tratamiento farmacológico.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio prospectivo a 40 pacientes con DE a los que se inició tratamiento con tadalafilo 5 mg/día. Estos respondieron a los cuestionarios IIEF-6, EHS, SEP-2 y SEP-3, y se les realizó una ecografía doppler peniana en 3 momentos distintos: antes de comenzar el tratamiento, a los 3 y a los 6 meses (estando previamente 30 días sin medicación).

Resultados y conclusiones: El tratamiento durante 3 meses no modificó de forma significativa la VPS y la AS. Sí hubo una mejoría clínica tras 3 meses de tratamiento de acuerdo a los cuestionarios, que no se mantuvo a los 6 meses. No se pudo establecer una correlación clínico-radiológica ni encontramos un valor hemodinámico predictor de respuesta al tratamiento.

© 2020 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosgasaz@gmail.com (C. Gasanz).

KEYWORDS

Erectile dysfunction;
Penile doppler
ultrasound;
Penile
haemodynamics;
Tadalafil

Effect of tadalafil 5 mg daily treatment on penile haemodynamics in patients with erectile dysfunction**Abstract**

Introduction and objective: Phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE-5) are the first-line treatment. ED diagnostic and evaluation methods are clinical: erection self-perception and evaluation questionnaires. It is necessary to identify predictive markers to choose the best drug and the best dose for each individual patient. This study seeks to evaluate the effect of tadalafil 5 mg daily treatment on penile haemodynamics (penis in flaccidity, using doppler ultrasound, without using alprostadil) and to study if these changes are clinically associated.

Material and methods: 40 patients who started treatment with tadalafil 5 mg daily were consecutively selected in a prospective study. Each patient underwent a penile doppler ultrasound and completed questionnaires (IIEF-6, EHS, SEP-2, SEP-3) at three different times: before starting the treatment, at 3 months and at 6 months (within the last 30 days without treatment).

Results and conclusions: Tadalafil 5 mg daily treatment for 3 months did not result in significant modifications to VPS and AS. There was clinical improvement according to the questionnaires after three months of treatment, which was not maintained at 6 months. Neither a clinical-radiological correlation nor a haemodynamic value predicting response to treatment could be established.

© 2020 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El manejo médico clásico de la disfunción eréctil (DE) se basaba en el uso de inyecciones intracavernosas de fármacos vasoactivos o bien de prostaglandina E1 (PGE1). Esto cambió tras el descubrimiento del papel del óxido nítrico y el guanosín monofosfato cíclico (GMPc) en el mecanismo eréctil peniano¹. Estos hallazgos motivaron el desarrollo del primer fármaco oral: el citrato de sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5), el cual fue aprobado en 1998 por la United States Food & Drug Administration (US FDA). Fue fundamental el estudio publicado ese mismo año por Goldstein et al. en *New England Journal of Medicine* concluyendo que el sildenafil era un fármaco efectivo y seguro para el tratamiento de la DE². Desde aquel momento su uso creció de forma exponencial y motivó el desarrollo de otros iPDE5 como el tadalafil, el vardenafil y más recientemente el avanafil. Existen diferencias entre ellos en cuanto a las condiciones farmacocinéticas y algunos efectos adversos, y no se ha demostrado que uno sea superior a los otros. Habitualmente se selecciona uno u otro dependiendo de la frecuencia de relaciones sexuales, la experiencia personal del paciente, los posibles efectos adversos de tratamientos previos y el coste económico del fármaco.

Los métodos para diagnosticar y evaluar la DE, así como la respuesta al tratamiento son básicamente clínicos, es decir, la percepción del paciente sobre la calidad de su erección y los cambios en las respuestas a cuestionarios validados como International Index of Erectile Function (IIEF), Erection Hardness Score (EHS), Sexual Encounter Profile (SEP) o Sexual Health Inventory for Men (SHIM). Hay algunos estudios que pueden ayudar en la evaluación y en el manejo clínico de la DE como por ejemplo el test de tumescencia y rigidez peniana nocturna (Rigiscan®), estudios endocrinológicos,

evaluación neurológica, evaluación psicológica, cavernosografías, cavernosometrías, arteriografías de la pudenda interna o bien la ecografía doppler peniana (ECO-P). Todos ellos quedan supeditados a la evaluación clínica, y no es estrictamente necesaria su realización (de hecho, algunos de estos estudios han caído en desuso). De ellos, uno de los más rápidos de realizar y con menos coste económico es la ECO-P. Esta fue descrita en 1985 por Lue et al. como exploración complementaria en el estudio de la DE, y hoy en día su indicación aún no está bien establecida³. Esta falta de normalización se puede deber a la dificultad técnica de la prueba, a la falta de estandarización del procedimiento y a la variabilidad entre centros (por ejemplo, la realización con el pene en flacidez o en erección inducida farmacológicamente, o bien las diferencias en la elección del fármaco a administrar y la dosis). En general, la ECO-P puede ayudar en la evaluación de un paciente con historia de fractura pélvica o peniana, en posibles secuelas tras un episodio de priapismo, en reforzar un diagnóstico clínico de la disfunción eréctil psicógena pura o en algunos casos médico-legales⁴. Además, hay grupos que han podido correlacionar algunos parámetros hemodinámicos penianos con el riesgo cardiovascular; por ejemplo, valores reducidos de velocidad y aceleración sistólica (AS) se han relacionado con un riesgo incrementado de sufrir eventos cardiovasculares futuros^{5,6}.

Actualmente aun es necesario identificar marcadores que puedan predecir la respuesta clínica al tratamiento farmacológico. De esta manera se podrá elegir el mejor fármaco y la mejor dosis en cada paciente para tratar su DE. Este estudio pretende evaluar si la toma diaria de tadalafil 5 mg es capaz de inducir cambios en la hemodinámica peniana (en flacidez, medido con ECO-P), estudiar si estos cambios hemodinámicos están relacionados con una mejora clínica del paciente

e identificar un posible factor predictivo hemodinámico de respuesta al tratamiento.

Métodos

Se trata de un estudio unicéntrico, prospectivo, descriptivo y observacional en pacientes con DE tratados con tadalafilo 5 mg/día. La muestra consistió en 40 varones que consultaron por DE en la consulta externa de andrología, de forma consecutiva, en el período comprendido entre junio y octubre de 2018, a los cuales se les pautaó tadalafilo 5 mg/día y cumplían con los criterios de inclusión/exclusión del estudio. En caso de que el paciente hubiera estado bajo algún tratamiento para la DE durante las 4 semanas previas a la visita, se solicitó el cese del tratamiento y se esperó 4 semanas para iniciar el estudio.

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico clínico de la DE (incapacidad repetida de lograr y/o mantener una erección lo suficientemente rígida como para tener una relación sexual satisfactoria), edad mayor de 18 años, la disfunción eréctil de más de 6 meses de evolución, ausencia de contraindicación para la toma de iPDE5, actividad sexual activa, ser capaz de responder de forma autónoma a los cuestionarios y obtención del consentimiento informado del paciente para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: tratamiento concomitante con otros iPDE5 y/o PGE1 intrauretral/intracavernosa (no se excluyó a los pacientes que habían tomado alguno de estos tratamientos en el pasado a excepción de tadalafilo 5 mg/día), cirugía pélvica previa, tratamiento con fármacos psicotrópicos, antiandrógenos o andrógenos, malformación o amputación parcial peniana, disfunción eréctil de causa psicógena pura (es decir, sin sospecha de otra etiología por parte del médico responsable).

Para evaluar los parámetros hemodinámicos penianos se utilizó un equipo de ecografía doppler LOGIQ™-e (GE Medical Systems) equipado con un transductor lineal de alta frecuencia (7,5-10 MHz). La prueba fue realizada en todos los casos por el mismo operador (CG), en una sala tranquila, sin estímulos audiovisuales, con el paciente en decúbito supino y con el transductor situado en posición ventral a nivel del ángulo penoescrotal. No se utilizaron fármacos vasoactivos, sino que se realizó con el pene en flacidez. Se localizaron ambas arterias cavernosas con el transductor en posición longitudinal y se midió la velocidad del pico sistólico y la AS; se anotó como resultado el valor medio de ambos lados. Se consideró una velocidad de pico sistólico (VPS) normal a partir de 13 cm/s^{5,7}. Se consideró una AS normal a partir de 1,2 m/s² ^{6,8}.

El protocolo del estudio (40 pacientes) incluyó 3 visitas: basal, 3 meses y 6 meses. En cada visita se cumplimentaban los cuestionarios IIEF-6, EHS, SEP-2, SEP-3 y se realizaba una ECO-P (en total se realizaron 120 ECO-P). Además, en la primera visita se analizaron los niveles plasmáticos de hemoglobina, glucosa, colesterol total, hormona luteinizante (LH) y testosterona total (TT). El inicio del tratamiento con tadalafilo 5 mg/día se hizo tras realizar la primera visita y se paró 30 días antes de la última visita (a los 6 meses).

El estudio cumple con la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica en seres humanos⁹. El protocolo de estudio fue aprobado por el

Tabla 1 Evolución de los cuestionarios y los valores hemodinámicos penianos durante el estudio (n = 34)

Variable ^a	Basal	Tres meses	Seis meses
IIEF-6	13,5 ± 1,1	17,9 ± 1,6	14,6 ± 1,4
EHS	2,1 ± 1	2,9 ± 1	2,3 ± 1
VPS (cm/s)	17,8 ± 6,6	18,6 ± 7,5	18,1 ± 6,2
AS (m/s ²)	3,3 ± 1,6	3,7 ± 2,3	3,9 ± 2,1

AS: aceleración sistólica; EHS: Erection Hardness Score; IIEF: International Index of Erectile Function; VPS: velocidad de pico sistólico.

^a Valores expresados como media ± desviación típica.

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y sigue la declaración STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE) para estudios observacionales analíticos.

Se calcularon los estadísticos descriptivos (media y desviación típica) de las variables edad, relaciones sexuales por semana, tiempo de evolución de la DE, glucosa, colesterol total, LH, testosterona total, IIEF-6, EHS, SEP-2, SEP-3, VPS y AS. Para analizar los cambios a los 3 y 6 meses de las variables relacionadas con el IIEF-6 y con la hemodinámica peniana (VPS, AS) se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas utilizando el paquete estadístico IBM-SPSS® v.24.0. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

Resultados

En la muestra de 40 pacientes la edad media fue de 52,7 ± 9,1 años, el 45% eran fumadores o exfumadores, el 38% refería hipertensión arterial, el 20% padecía diabetes mellitus tipo 2 y el 21% era dislipémico. Las erecciones matutinas estaban presentes en un 37% de pacientes, el tiempo medio de evolución de la DE fue de 4,3 ± 1,7 años y el número medio de relaciones sexuales por semana fue de 1,3 ± 1,2. Analíticamente la glucosa media fue de 106,9 ± 26,9 mg/dl, el colesterol total fue de 197,9 ± 37,9 mg/dl, la LH fue de 4,8 ± 2,1 UI/l y la TT fue de 16,5 ± 5,9 nmol/l. La VPS basal media fue de 17,8 ± 6,6 cm/s y la AS basal media fue de 3,3 ± 1,6 m/s².

A continuación se describen los resultados de los datos recogidos de 34 pacientes comparando los valores basales, a los 3 y a los 6 meses (tabla 1). Hubo 6 pacientes que no se incluyeron dado que no completaron todos los parámetros del estudio. Con respecto al cuestionario IIEF-6, observamos una mejora estadísticamente significativa en el realizado a los 3 meses respecto al basal (13,5 ± 1,1 vs. 17,9 ± 1,6) y un empeoramiento en el de los 6 meses con respecto al realizado a los 3 meses (17,9 ± 1,6 vs. 14,6 ± 1,4). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el basal y el de los 6 meses (13,5 ± 1,1 vs. 14,6 ± 1,4). Hubo 20 pacientes (58,8%) que mejoraron al menos 4 puntos a los 3 meses; de estos solo 6 (17,6%) mantuvieron esta mejora a los 6 meses. Respecto a los datos del cuestionario EHS basal llama la atención que hubo 15 pacientes (44,1%) con puntuaciones 3-4, es decir, teóricamente con rigidez suficiente para penetrar. Analizando al resto (19 pacientes)

encontramos solo 9 (26,5%) que mejoraron de un valor 1-2 a 3-4 a los 3 meses; a los 6 meses todos estos pacientes volvieron a los valores basales. El cuestionario SEP-2 mejoró a los 3 meses en 12 pacientes (35,3%); de estos solo 4 (11,7%) mantuvieron la mejora a los 6 meses. El cuestionario SEP-3 mejoró a los 3 meses en 13 pacientes (38,2%); de estos hubo 7 (20,6%) que mantuvieron la mejora a los 6 meses.

En cuanto a la VPS no observamos diferencias estadísticamente significativas comparando el valor basal respecto al de los 3 meses ($17,8 \pm 6,6$ vs. $18,6 \pm 7,5$ cm/s), el basal respecto al de los 6 meses ($17,8 \pm 6,6$ vs. $18,1 \pm 6,2$ cm/s), y tampoco el valor de los 3 meses respecto al de los 6 meses ($18,6 \pm 7,5$ vs. $18,1 \pm 6,2$ cm/s). Lo mismo ocurre si estudiamos la AS y comparamos los valores de igual manera que la VPS. La AS basal fue de $3,3 \pm 1,6$ m/s², a los 3 meses fue de $3,7 \pm 2,3$ m/s² y a los 6 meses fue de $3,9 \pm 2,1$ m/s². No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre estos valores. Los pacientes que mejoraron el IIEF-6 a los 3 meses tenían una VPS basal media de 17,2 cm/s y una AS basal media de 3,2 m/s², mientras que los pacientes que no mejoraron partían de una VPS basal media de 17,4 cm/s y una AS basal media de 3,4 m/s². No se hallaron diferencias estadísticamente significativas. No se encontró un valor hemodinámico que determinara aquellos pacientes respondedores al tratamiento, es decir, un valor de VPS y/o AS que prediga aquellos pacientes con mejores puntuaciones en los cuestionarios a los 3 meses.

Discusión

En 2007, Proietti et al. reportaron que el tratamiento con tadalafilo 10 mg/día mejoraba la función eréctil y los parámetros hemodinámicos penianos; además disminuía la concentración plasmática de endotelina-1 la cual es un marcador de daño vascular. En 2010, Chen et al. estudiaron los efectos de diferentes dosis de tadalafilo 5 o 10 mg/días alternos/durante 4 semanas^{10,11}. Observaron una mejora de los resultados del IIEF-5 y de la VPS con respecto a las mediciones basales, concluyendo que los pacientes con VPS basal menor de 15 cm/s se beneficiaban más con tadalafilo 10 mg que con 5 mg/días alternos. Otros estudios han comparado el efecto del tadalafilo tomando 20 mg/días alternos o bien a demanda. Al mes de seguimiento, los parámetros hemodinámicos penianos eran mejores en el grupo que tomaba el tratamiento de forma diaria y, además, presentaban mayor número de erecciones matutinas^{12,13}. Un estudio similar, también con tadalafilo 20 mg/días alternos, solo vio mejoría clínica y hemodinámica en aquellos pacientes que no presentaban arterioesclerosis carotídea concomitante¹⁴. En 2016, Conderelli et al. investigaron los efectos del tadalafilo 5 mg/día combinado con actividad física en un grupo de pacientes con hipogonadismo de inicio tardío que tenían contraindicado el tratamiento sustitutivo con testosterona¹⁵. A los 3 meses observaron una mejora en el IIEF-5, en la VPS y en la AS. Este mismo grupo de investigadores concluyeron en otro estudio que el efecto clínico y hemodinámico de la toma de tadalafilo 5 mg/día desaparecía al sexto mes tras interrumpir el tratamiento¹⁶. En 2019, El Taieb et al. realizaron un estudio aleatorizado a doble ciego en pacientes diabéticos con DE a los cuales dividieron en 4 grupos de tratamiento: placebo, L-arginina,

tadalafilo 10 mg/día y las 2 anteriores. Realizaron una ECO-P (con alprostadilo) basal y otra tras 8 semanas de tratamiento. Los autores reportan una mejora de la VPS en los grupos no tratados con placebo¹⁷.

En nuestra muestra observamos una mejora del IIEF-6 en pacientes tratados con tadalafilo 5 mg/día tras 3 meses de tratamiento, algo esperable. Sin embargo, los parámetros hemodinámicos penianos (VPS y AS) no se modifican al tomar el tratamiento. No hemos podido establecer, por tanto, una relación clínico-radiológica. Tampoco se ha encontrado un valor de corte hemodinámico a partir del cual el tratamiento funcionara mejor, es decir, un valor de VPS y/o AS que sirviera de factor pronóstico de respuesta al tratamiento. Es posible que ampliando la muestra lo hubiéramos encontrado. Además del tamaño muestral otra limitación del estudio fue la dificultad de realizar una ECO-P sin vasodilatador. A pesar de que la prueba no es invasiva y están establecidos los valores de normalidad, creemos que puede haber más variabilidad intraindividual, es difícil técnicamente y existe un mayor factor operador-dependiente. Quizás éstas son razones por las cuales la mayoría de grupos utilizan alprostadilo, asumiendo las reacciones adversas que pueda causar. Otra limitación relevante fue la ausencia de un grupo control utilizando placebo; esto hubiera obligado a ampliar significativamente el tamaño muestral. Si los resultados de nuestro trabajo hubieran mostrado una correlación clínico-radiológica y/o un valor de corte hemodinámico, creemos que un nuevo estudio utilizando un grupo controlado con placebo sería adecuado para afianzar los resultados y poder establecer unas recomendaciones de práctica clínica.

En conclusión, en nuestro estudio observamos que el tratamiento con tadalafilo 5 mg/día durante 3 meses no modifica de forma significativa la VPS y la AS medidas con ECO-P (sin la administración de alprostadil). El cese del tratamiento tampoco modifica negativamente dichos valores. Sí hay una mejoría clínica tras 3 meses de tratamiento de acuerdo a los cuestionarios. No se ha podido establecer una correlación clínico-radiológica ni fijar un valor de corte hemodinámico peniano para determinar aquellos pacientes con más probabilidad de respuesta al tratamiento. Es necesario diseñar nuevos estudios para identificar marcadores que puedan predecir la respuesta clínica al tratamiento farmacológico. De esta manera se podrá elegir el mejor fármaco y dosis para cada paciente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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 han obtenido el consentimiento informado de los

pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med*. 1992;326:90–4.
2. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA, Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 1998;338:1397–404.
3. Lue TF, Hricak H, Marich KW, Tanagho EA. Vasculogenic impotence evaluated by high-resolution ultrasonography and pulsed Doppler spectrum analysis. *Radiology*. 1985;155:777–81.
4. Sikka SC, Hellstrom WJ, Brock G, Morales AM. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: Standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med*. 2013;10:120–9.
5. Corona G, Monami M, Boddi V, Cameron-Smith M, Lotti F, de Vita G, et al. Male sexuality and cardiovascular risk. A cohort study in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7:1918–27.
6. Rastrelli G, Corona G, Lotti F, Aversa A, Bartolini M, Mancini M, et al. Flaccid penile acceleration as a marker of cardiovascular risk in men without classical risk factors. *J Sex Med*. 2014;11:173–86.
7. Corona G, Fagioli G, Mannucci E, Romeo A, Rossi M, Lotti F, et al. Penile doppler ultrasound in patients with erectile dysfunction (ED): Role of peak systolic velocity measured in the flaccid state in predicting arteriogenic ED and silent coronary artery disease. *J Sex Med*. 2008;5:2623–34.
8. Mancini M, Bartolini M, Maggi M, Innocenti P, Villari N, Forti G. Duplex ultrasound evaluation of cavernosal peak systolic velocity and waveform acceleration in the penile flaccid state: Clinical significance in the assessment of the arterial supply in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl*. 2000;23:199–204.
9. World MA. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191–4.
10. Xu ZP, Chen Y, Sun C, Dai YT. Low-dose tadalafil improves arterial erectile dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2009;15:1014–6.
11. Chen Y, Xu ZP, Zhu WD, Sun C, Dai YT. Standard doses of tadalafil for different ED patients. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2010;16:860–3.
12. La Vignera S, Calogero AE, Cannizzaro MA, Condorelli R, Noto Z, Vicari E. Tadalafil and modifications in peak systolic velocity (Doppler spectrum dynamic analysis) in the cavernosal arteries of patients with type 2 diabetes after continuous tadalafil treatment. *Minerva Endocrinol*. 2006;31:251–61.
13. Aversa A, Greco E, Bruzziches R, Pili M, Rosano G, Spera G. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: A pilot study. *Int J Impot Res*. 2007;19:200–7.
14. Caretta N, Palego P, Ferlin A, Garolla A, Bettella A, Selice R, et al. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: Role of tadalafil. *Eur Urol*. 2005;48:326–31, discussion 331.
15. Condorelli RA, Calogero AE, di Mauro M, Mongioi LM, Russo GI, Morgia G, et al. Effects of tadalafil treatment combined with physical activity in patients with low onset hypogonadism: Results from a not-randomized single arm phase 2 study. *Aging Male*. 2016;19:155–60.
16. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Endothelial apoptosis decrease following tadalafil administration in patients with arterial ED does not last after its discontinuation. *Int J Impot Res*. 2011;23:200–5.
17. El Taieb M, Hegazy E, Ibrahim A. Daily Oral L-Arginine Plus Tadalafil in Diabetic Patients with Erectile Dysfunction: A Double-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Sex Med*. 2019;16:1390–7.