

TADALAFIL

Indicaciones

Indicaciones terapéuticas del tadalafil:

- 1) El tadalafil está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil.
- 2) El tadalafil está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en clase funcional II y III según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, o WHO por sus siglas en inglés, *World Health Organization*), con el fin de mejorar la capacidad de realizar ejercicio físico. Se ha demostrado la eficacia terapéutica del tadalafil en la hipertensión arterial pulmonar idiopática y en la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad vascular del colágeno.

Posología

Monoterapia

Disfunción eréctil

Oral.

Adultos: la posología es de 10 mg, con o sin alimentos, cuando el fármaco se administra "según necesidad". Si la respuesta al tratamiento no es adecuada, la dosis de tadalafil puede incrementarse hasta 20 mg. La toma puede realizarse en un intervalo de tiempo comprendido entre 30 minutos y 12 horas antes de la actividad sexual. Su eficacia puede prolongarse entre 24 y 36 horas; por tanto, no se debe administrar más de una vez al día.

El tadalafil también puede ser administrado de forma diaria. En este caso, se recomienda una dosis inferior respecto al uso "según necesidad", equivalente a 5 mg/día, administrada aproximadamente a la misma hora cada día.

Hipertensión arterial pulmonar

Oral.

Adultos: 40 mg/día en una única administración diaria, con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos en la literatura sobre la seguridad y eficacia del tadalafil a dosis superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia renal tratados por disfunción eréctil. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg/día de tadalafil y no superar la dosis máxima de 10 mg/día.

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial recomendada es de 20 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta 40 mg una vez al día, en función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad individual.

El uso de tadalafil no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

En el tratamiento de la disfunción eréctil, no existen datos en la literatura que avalen la eficacia y tolerabilidad del tadalafil a dosis superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. La prescripción del fármaco requiere una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

En el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, los datos disponibles hacen referencia a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En estos pacientes, la dosis recomendada es de 10 mg diarios de tadalafil. En aquellos que toleren esta dosis y requieran un incremento, es posible administrar hasta 20 mg diarios.

Dado que los estudios clínicos no incluyeron pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh), el uso de tadalafil no está recomendado en esta categoría de pacientes.

Contraindicaciones

Contraindicaciones para el uso de tadalafil:

- 1) El tadalafil está contraindicado en caso de hipersensibilidad.
- 2) El tadalafil está contraindicado en pacientes en tratamiento con nitratos o donadores de óxido nítrico (nitrito de amilo) debido a la inhibición del sistema NO-cGMP, o en tratamiento con alfabloqueantes.
- 3) El tadalafil está contraindicado en caso de infarto de miocardio ocurrido en los últimos tres meses y en caso de hipotensión arterial grave (inferior a 90/80 mmHg).
- 4) El tadalafil está contraindicado (para la indicación: disfunción eréctil) en caso de angina inestable preexistente o aparecida durante las relaciones sexuales; insuficiencia cardíaca de clase II o superior según la clasificación NYHA, diagnosticada en los últimos seis meses; arritmia no controlada; hipertensión no controlada; accidente cerebrovascular en los últimos seis meses.
- 5) El tadalafil está contraindicado en pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de que dicho evento haya estado o no relacionado con el uso previo de un inhibidor de la PDE5.

Advertencias

Tiempo de administración antes de la actividad sexual: en caso de tratamiento para la disfunción eréctil, dado que el efecto farmacológico del tadalafil se manifiesta aproximadamente a los 45 minutos y puede durar hasta 36 horas (larga duración de acción), la posología prevé una única administración diaria, entre 30 minutos y 12 horas antes del acto sexual.

Enfermedad cardiovascular: el tadalafil no está recomendado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con enfermedad cardiovascular. En los estudios clínicos específicos no se incluyeron pacientes con las siguientes patologías: enfermedad de las válvulas aórtica y mitral clínicamente significativa, constricción pericárdica, miocardiopatía restrictiva o congestiva, disfunción importante del ventrículo izquierdo, arritmias potencialmente mortales, enfermedad coronaria sintomática e hipertensión no controlada. Para estos grupos de pacientes no se dispone de datos de seguridad sobre el uso de tadalafil.

Enfermedad venooclusiva pulmonar: se trata de una forma particular de hipertensión arterial pulmonar, poco frecuente, cuya causa se desconoce. La administración de fármacos vasodilatadores pulmonares puede provocar un empeoramiento significativo de la enfermedad. Dado que no existen datos clínicos disponibles sobre el uso de tadalafil en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar, no se recomienda su administración. La aparición de edema pulmonar durante la terapia con tadalafil podría ser indicativa de esta enfermedad.

Hipotensión: el tadalafil puede provocar hipotensión debido a su efecto vasodilatador sistémico. La administración del fármaco en pacientes con factores de riesgo de hipotensión (obstrucción importante del flujo de salida ventricular izquierdo, deshidratación, hipotensión persistente) requiere precaución.

Alfabloqueantes: la administración de tadalafil en pacientes en tratamiento con medicamentos alfabloqueantes puede provocar hipotensión sintomática. Se ha observado un aumento de los efectos hipotensivos con la coadministración de tadalafil y doxazosina, pero no con tamsulosina (Guillaume et al., 2007; Kloner et al., 2004). El fabricante de tadalafil no recomienda la coadministración con doxazosina (Agencia Italiana del Medicamento – AIFA, 2013).

Toxicidad oftálmica: los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) se asocian a posibles efectos adversos sobre las estructuras oculares. La causa de estos efectos se relaciona con la interacción del fármaco con la PDE6 ocular, una enzima implicada en la cascada de fototransducción retiniana. La base de datos de la OMS contiene 892 notificaciones de eventos adversos oculares relacionados con el uso de inhibidores de la PDE5. Para algunas reacciones adversas, la relación causal está definida (alteraciones en la percepción del color y de la luminosidad, visión borrosa, hiperemia conjuntival, dolor ocular, fotofobia); para otras, la relación causal se considera posible (neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, midriasis, hemorragia subconjuntival y eventos vasculares en la retina). Si durante el tratamiento con sildenafil se presentan problemas visuales repentinos, se debe interrumpir la administración del fármaco.

Retinitis pigmentosa: aunque no se han reportado trastornos visuales inducidos por tadalafil, no se dispone de datos en la literatura sobre la seguridad del fármaco en pacientes con retinitis pigmentosa.

Neuropatía óptica isquémica no arterítica: la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 puede inducir, en raras ocasiones, pérdida de visión por neuropatía óptica isquémica no arterítica (NAION). La pérdida de visión, súbita e indolora, más frecuente por la mañana, puede ocurrir en uno o en ambos ojos (es más común la pérdida de visión unilateral) y es causada por una obstrucción del flujo sanguíneo al nervio óptico. Casi todos los pacientes que han reportado la aparición de neuropatía óptica presentaban también factores de riesgo para esta patología: antecedentes de factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia) y una baja relación excavación/papila óptica. En caso de disminución repentina de la visión o ceguera, se debe interrumpir inmediatamente la administración del fármaco.

Trastornos gastroesofágicos: se debe tener precaución en casos de reflujo gastroesofágico o hernia de hiato asociada a esofagitis por reflujo, ya que el tadalafil puede disminuir el tono del esfínter esofágico e inhibir la motilidad esofágica.

Factores de riesgo cardiovascular: la presencia de factores de riesgo cardiovascular aumenta la probabilidad de que los pacientes en tratamiento con tadalafil puedan experimentar episodios de infarto, angina inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios.

Tratamiento antihipertensivo: se recomienda no administrar tadalafil a pacientes bajo terapia antihipertensiva múltiple (el tadalafil está contraindicado en caso de hipotensión, presión arterial < 90/50 mmHg).

Insuficiencia hepática/renal: en caso de insuficiencia renal grave (CLcr menor o igual a 30 ml/min) e insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh), se debe valorar la relación riesgo/beneficio antes de administrar el fármaco (no se dispone de datos concluyentes en la literatura sobre eficacia y seguridad en estas clases de pacientes). La dosis más alta administrada en ensayos clínicos para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con CLcr entre 31 y 80 ml/min (insuficiencia renal leve/moderada) y en pacientes en diálisis ha sido de 10 mg.

Priapismo: aunque el uso de tadalafil no se ha asociado a episodios de priapismo (erección prolongada y dolorosa, independiente de la actividad sexual), deben notificarse erecciones de duración superior a cuatro horas tras la administración del fármaco. El priapismo no tratado puede causar daño tisular y pérdida permanente de la función eréctil. Tadalafil debe ser administrado con precaución en presencia de condiciones que puedan predisponer al priapismo (anemia de células falciformes, mieloma múltiple, leucemia) y en casos de deformaciones anatómicas del pene (angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie).

Lesiones de la médula espinal, intervención quirúrgica pélvica o prostatectomía radical sin preservación de los haces vasculonerviosos: en estas condiciones no se conoce la eficacia terapéutica del tadalafil.

Glicoproteína-P: no se sabe si las variaciones en la actividad de moléculas con función de transportador, como la glicoproteína-P, pueden inducir interacciones farmacológicas que afecten al tadalafil.

Antagonistas del calcio (amlodipino), inhibidores de la ECA (enalapril), betabloqueantes (metoprolol) y diuréticos tiazídicos (bendrofluazida): el tadalafil no ha incrementado el efecto antihipertensivo de estos medicamentos. En asociación con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, el tadalafil induce una leve reducción de la presión arterial, cuyo impacto sobre el manejo de la hipertensión depende del perfil individual del paciente.

Isoenzimas citocromiales CYP1A2, 2C9 y 2D6: el tadalafil no influye en la actividad metabólica de estas enzimas citocromiales, como lo demuestra la ausencia de interacción con teofilina, warfarina y metoprolol. El leve incremento en la frecuencia cardíaca, observado en caso de coadministración tadalafil-teofilina, depende de la débil acción de inhibición no selectiva de la teofilina sobre las fosfodiesterasas. Esta combinación farmacológica requiere precaución.

Isoenzima citocromial CYP3A4: no se recomienda la asociación farmacológica de tadalafil con medicamentos potentes inhibidores (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir) o inductores (por ejemplo, rifampicina) de la enzima citocromial CYP3A4 (el tadalafil es un sustrato del CYP3A4).

Prostaciclina y análogos: no hay datos en la literatura sobre la coadministración de tadalafil con prostaciclina o sus análogos. Esta combinación farmacológica requiere precaución.

Embarazo: los datos disponibles en la literatura sobre el uso de tadalafil durante el embarazo son limitados. Aunque el fármaco no ha demostrado toxicidad embriofetal ni postnatal, por precaución, no se recomienda su administración durante el embarazo. La agencia estadounidense del medicamento, Food and Drug Administration (FDA), ha clasificado al tadalafil en la categoría B para su uso durante el embarazo. Esta categoría incluye medicamentos que en estudios con animales no han demostrado riesgo fetal, pero para los que no existen estudios controlados en mujeres embarazadas, o cuyos efectos adversos observados en estudios animales no han sido confirmados por estudios controlados en mujeres en el primer trimestre ni en los trimestres posteriores del embarazo.

Lactancia: in vivo (en ratas), el tadalafil y sus metabolitos se excretan en la leche materna, donde se han detectado concentraciones 2,4 veces mayores que en el plasma. La administración del fármaco en mujeres en período de lactancia no está indicada.

Interaccion

Ácido acetilsalicílico (AAS): la coadministración de tadalafil y ácido acetilsalicílico no evidenció interacción farmacológica.

Alcohol: según los datos de la literatura, no se ha reportado interacción farmacológica entre alcohol y tadalafil. El tadalafil no modificó la concentración plasmática (concentración sanguínea media máxima: 0,08%) del alcohol ni su efecto sobre la función cognitiva y la presión arterial. El alcohol no influyó en la absorción del tadalafil.

Doxazosina: en asociación con tadalafil puede producirse un efecto hipotensor aditivo (hipotensión ortostática). La administración de tadalafil (20 mg/día) y doxazosina (8 mg/día) durante una semana produjo una reducción de los valores de presión arterial sistólica significativamente mayor que la monoterapia con el alfa-bloqueante (diferencia media: 9,8 mmHg). Esta interacción no se observó con tamsulosina (pacientes tratados durante una semana con tadalafil 10 y 20 mg/día más tamsulosina 0,4 mg/día vs. tamsulosina) (Kloner et al., 2004), ni con alfuzosina (voluntarios sanos). La coadministración de tadalafil y doxazosina está contraindicada.

Etinilestradiol, terbutalina: el tadalafil puede aumentar su biodisponibilidad oral. El tadalafil (40 mg/día) en estado estacionario aumentó la exposición sistémica (AUC, área bajo la curva concentración-tiempo) y el pico plasmático del etinilestradiol en un 26% y 70% respectivamente. Se espera un efecto similar para la terbutalina. Es posible que la interacción farmacocinética se deba a un efecto inhibitorio del tadalafil sobre el proceso de sulfatación del etinilestradiol y la terbutalina. No se conoce la relevancia clínica de esta interacción farmacológica.

Fármacos inductores del CYP3A4 (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, nevirapina, troglitazona): podrían reducir la concentración plasmática de tadalafil mediante inducción farmacometabólica. En particular, la rifampicina redujo el AUC del tadalafil en un 88%.

Fármacos inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, delavirdina, efavirenz, imatinib, amiodarona, cimetidina, diltiazem, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, loratadina, nefazodona, niacina, omeprazol, propoxifeno, quinidina, quinina, sparfloxacin, testosterona, verapamilo, zafirlukast, zileutón, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo): podrían aumentar la concentración plasmática de tadalafil mediante inhibición farmacometabólica, con el consiguiente incremento en la incidencia de efectos adversos. En particular, el ketoconazol provocó un aumento del AUC del tadalafil del 107%.

Fármacos metabolizados por el CYP2C9 (p. ej., warfarina): el tadalafil (10-20 mg) no modificó el AUC (área bajo la curva concentración-tiempo, indicador de la exposición sistémica a un fármaco) de la warfarina, fármaco sustrato de la enzima citocromo CYP2C9, ni tuvo efecto sobre las variaciones del tiempo de protrombina inducidas por el anticoagulante.

Mifepristona: podría provocar un aumento de los niveles séricos de tadalafil por inhibición del CYP3A4. La interacción podría observarse incluso mucho tiempo después de la administración de mifepristona, dada la lenta eliminación de esta última del organismo.

Nicorandil: puede incrementar la acción vasodilatadora del tadalafil debido a su actividad similar a la de los nitratos. La asociación no está recomendada.

Nitratos: el tadalafil potencia su efecto hipotensor mediante la acción sobre el sistema óxido nítrico/cGMP. La administración concomitante de tadalafil y medicamentos que contienen nitratos está contraindicada.

Simvastatina: en asociación con tadalafil se ha reportado miopatía que requirió hospitalización. Es probable que la interacción farmacológica se deba a la competencia por la misma vía metabólica (CYP3A4) (Gargante et al., 2009).

Sustratos de la glicoproteína-P (p. ej., digoxina): la coadministración de tadalafil (40 mg/día) con digoxina no evidenció interacción farmacológica.

Teofilina: la administración de teofilina, un inhibidor no selectivo de las fosfodiesterasas, en asociación con tadalafil provocó un leve incremento de la frecuencia cardíaca (3,5 lpm).

Zumo de pomelo: podría inducir un aumento de los niveles sanguíneos de tadalafil por inhibición de la isoenzima CYP3A4 intestinal.

Efectos indeseables

La incidencia de efectos secundarios del tadalafil en pacientes tratados por disfunción eréctil fue del 66,7% y del 54,3% en pacientes que recibieron tadalafil 20 mg y 10 mg respectivamente, y del 47,8% en el grupo tratado con placebo.

Los efectos secundarios del tadalafil utilizado para tratar la disfunción eréctil, los más frecuentes de los cuales fueron, en orden decreciente, cefalea, dispepsia, dolor de espalda, mialgia, sofocos en la cara, congestión nasal y diarrea, llevaron a la interrupción del tratamiento en aproximadamente el 1,7% de los pacientes (vs 1,1% con placebo) (Kuan, Brock, 2002). La cefalea, los sofocos y la dispepsia están relacionados con el mecanismo de acción del tadalafil, consistente en la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5.

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con tadalafil (40 mg), los efectos secundarios más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) fueron cefalea, náuseas, dolor de espalda, dispepsia, sofocos, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Los efectos secundarios fueron en general leves y transitorios. El porcentaje de pacientes que interrumpió el tratamiento con tadalafil (2,5-40 mg) debido a reacciones adversas fue del 11% (16% en el grupo placebo).

Aparato respiratorio: (muy común $>10\%$) nasofaringitis; (comunes: 1-10%) congestión nasal; (de común a no común según el estudio clínico y la indicación terapéutica) epistaxis; (no común: 0,1-1%) disnea.

Auditivos: (no comunes: 0,1-1%) tinnitus; (raro) pérdida auditiva repentina, que puede estar asociada a la aparición de acúfenos y vértigo. Estos efectos son comunes a los tres inhibidores de la PDE-5, pero no se ha establecido una relación causal.

Cardiovasculares: (de muy común, $>10\%$, a común, 1-10%, según el estudio clínico y la indicación terapéutica) sofocos; (común) palpitaciones; (no común) hipotensión, hipertensión, muerte cardíaca súbita, taquicardia; (raro: 0,01-0,1%) infarto de miocardio; (postcomercialización) angina de pecho inestable, arritmia ventricular. La mayoría de los pacientes en los que se reportaron estos eventos, con excepción de los sofocos, presentaban factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

El riesgo de hipotensión aumenta si el tadalafil se administra en asociación con fármacos antihipertensivos. En los estudios clínicos sobre hipertensión arterial pulmonar, la hipotensión se reportó entre los efectos secundarios comunes (con una incidencia entre el 1% y el 10%) (Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2013).

Dermatológicos: (de muy común, $>10\%$, a común, 1-10%, según el estudio clínico y la indicación terapéutica) erupción cutánea; (no común: 0,1-1%) sudoración (hiperhidrosis); (raro: 0,01-0,1%) urticaria; (postcomercialización) síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa.

Gastrointestinales: (muy comunes: $>10\%$) náuseas, dispepsia, dolor abdominal; (común) vómito, reflujo gastroesofágico; (no comunes: 0,1-1%) dolor abdominal.

La dispepsia probablemente se debe a la relajación de la musculatura lisa del tracto inferior del esófago.

Hematológicos: trombocitopenia.

Se ha reportado un caso de trombocitopenia en un paciente en tratamiento con tadalafil (Base de Datos GIF, 2008). El paciente (edad: 50 años) presentó aparición de petequias con trombocitopenia grave después de un mes de tratamiento con tadalafil; tras la suspensión del fármaco, la sintomatología se resolvió. En la misma base de datos se reporta otro caso de trombocitopenia, resuelta espontáneamente, en un paciente (73 años) después de un solo día de tratamiento con vardenafilo. En la literatura se encuentra un caso clínico de trombocitopenia por sildenafil, pero los autores excluyen que dicho efecto pueda considerarse una reacción de clase (Philip et al., 2008).

Musculoesqueléticos: dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades.

Los efectos secundarios musculoesqueléticos fueron reportados con una incidencia superior al 10% en los estudios clínicos sobre hipertensión arterial pulmonar, y con una incidencia ligeramente inferior (1-10%) en los estudios clínicos sobre disfunción eréctil.

En los estudios clínicos para disfunción eréctil, tanto el dolor de espalda como la mialgia aparecen entre 12 y 24 horas después de la administración del fármaco y tienden a resolverse en 48 horas. El dolor se irradia desde la región lumbar hasta el muslo, aunque también puede afectar los músculos toracolumbares; se acentúa en posición supina. En pacientes con insuficiencia renal moderada, el dolor de espalda fue reportado por cuatro de seis pacientes. En la mayoría de los casos, el dolor fue de intensidad leve a moderada y se resolvió espontáneamente sin necesidad de tratamiento farmacológico.

Oftálmicos: (de común, 1-10%, a no común, 0,1-1% según los estudios clínicos) visión borrosa; (no común: 0,1-1%) dolor ocular; (raro: 0,01-0,1%) alteraciones del campo visual, hinchazón de los párpados, hiperemia conjuntival; (postcomercialización) neuropatía óptica isquémica no arterítica con pérdida de visión, incluso permanente, oclusión vascular retiniana (Peter et al., 2005; Escaravage et al., 2005; Bollinger, Lee, 2005).

Gracias a la mayor selectividad del tadalafil por la PDE5 respecto a la PDE6, que se encuentra en altas concentraciones en la retina, la toxicidad oftálmica parecería ser menor que la del sildenafil (0,1% vs 3-11%).

Órganos reproductivos: (común: 1-10%) hemorragias menstruales anormales; (no comunes: 0,1-1%) hemorragia peneana, hemospermia; (raro: 0,01-0,1%) erección prolongada; (postcomercialización) priapismo.

Renales: (no común) hematuria.

Sistema nervioso central: (muy comunes: >10%) cefalea; (comunes: 1-10%) vértigo, síncope; (no comunes: 0,1-1%) mareos; (raro: 0,01-0,1%) ictus, síncope, ataques isquémicos transitorios, convulsiones, amnesia transitoria; (postcomercialización) migraña.

Tanto la prevalencia de cefalea como la incidencia del primer episodio tienden a disminuir con el uso repetido del medicamento. En general, el episodio de cefalea tiene una duración de entre 3 y 8 horas.

El síncope fue clasificado como efecto secundario común según los estudios clínicos sobre el uso de tadalafil en hipertensión arterial pulmonar; fue clasificado como efecto secundario raro según los datos clínicos sobre el uso del fármaco en disfunción eréctil (Agencia Italiana del Medicamento – AIFA, 2013 y 2014).

Sistémicos: malestar general; (no común: 0,1-1%) dolor torácico, reacciones de hipersensibilidad; (postcomercialización) edema facial, angioedema.

La reacción adversa de dolor torácico se ha reportado principalmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

Toxicidad

La administración de tadalafil, en dosis únicas de hasta 500 mg en voluntarios sanos y dosis múltiples de hasta 100 mg en pacientes, produjo efectos secundarios similares a los observados con la dosis terapéutica.

En caso de sobredosis no se debe realizar diálisis renal, ya que el fármaco se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, no se eliminaría en cantidades significativas a través de la orina.

In vivo, la administración de tadalafil, en dosis (25 mg/kg/día durante 6-12 meses) capaces de generar una exposición tres veces superior a la obtenida con la dosis utilizada en clínica, provocó regresión del epitelio del túbulo seminífero con reducción de la espermatogénesis.

La administración diaria de dosis terapéuticas a voluntarios sanos durante 6 meses no tuvo consecuencias sobre la espermatogénesis (Hellstrom et al., 2003). No se registraron variaciones significativas, respecto al placebo, en cuanto al porcentaje de pacientes con una reducción de la concentración espermática igual o superior al 50%, ni en la cantidad, morfología o motilidad espermática, ni en la concentración media de testosterona, LH y FSH.

Las leves disminuciones en la concentración espermática señaladas en los ensayos clínicos se encuentran dentro de la variabilidad intraindividual.

In vivo, el tadalafil no ha sido asociado con teratogenicidad, toxicidad embrionaria ni fetal (dosis de 1000 mg/kg/día), ni con alteraciones de la fertilidad o efectos mutagénicos.

Propiedades Farmacológicas

El tadalafil es un fármaco de uso oral indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina y de la hipertensión arterial pulmonar de clase II-III (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, OMS).

El tadalafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). Las fosfodiesterasas son enzimas ubicuas. La PDE5 se localiza en altas concentraciones en las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos; en menores cantidades, en el músculo liso visceral y vascular, en el músculo esquelético, en las plaquetas, en los riñones, en los pulmones y en el cerebelo. La PDE3 está presente en el corazón y en los vasos sanguíneos, y participa en la contractilidad miocárdica. La PDE6 se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción.

El tadalafil muestra una alta selectividad de acción hacia la PDE5: frente a esta enzima muestra una potencia aproximadamente 10.000 veces superior a la observada para otras enzimas del mismo grupo (PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE7) y una potencia 780 veces mayor que la observada frente a la PDE6 (Porst, 2002). La selectividad de acción del tadalafil reduce o elimina los efectos secundarios en tejidos donde están activas fosfodiesterasas distintas de la 5. La menor afinidad por la PDE6, concentrada a nivel retiniano, determina una menor incidencia de efectos oftálmicos en comparación con el sildenafil (0,1% vs 3-11%). En comparación con el sildenafil, el tadalafil tiene una mayor afinidad por la PDE11, presente en el músculo esquelético, los testículos, el corazón, la próstata, los riñones, el hígado y la hipófisis (la función de la PDE11 aún no se conoce).

El tadalafil es una molécula insoluble en agua; no presenta grupos ionizables en un rango de pH de 1 a 11. Es soluble en disolventes orgánicos como el dimetilsulfóxido y la dimetilformamida. Posee dos centros quirales, por lo que existen cuatro estereoisómeros: la forma utilizada en clínica es el estereoisómero RR. No presenta polimorfismo de cristalización.

Disfunción eréctil

La disfunción eréctil se define como la imposibilidad de alcanzar o mantener una erección suficiente para completar una relación sexual satisfactoria. Dado que los factores involucrados en la respuesta eréctil son múltiples (psicológicos, neurológicos, vasculares, hormonales, "de órgano"), la etiología de la disfunción es multifactorial.

Las patologías que con mayor frecuencia se asocian a la disfunción eréctil incluyen enfermedades cardíacas, diabetes, hipertensión, neuropatías, accidentes cerebrovasculares, anomalías endocrinas (hiperprolactinemia), enfermedad de Peyronie, malformaciones congénitas o traumáticas del pene, y tratamientos farmacológicos (antidepresivos, diuréticos tiazídicos, esteroides anabólicos, cimetidina, digoxina, metoclopramida); entre los comportamientos de riesgo más influyentes se encuentran el tabaquismo y el abuso de alcohol.

Dado que la disfunción eréctil está fuertemente asociada a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, debe considerarse un verdadero predictor de morbilidad cardiovascular.

El grupo etario más afectado por la disfunción eréctil es el comprendido entre los 50 y los 69 años: entre los 50 y 59 años, la incidencia es del 19%; entre los 60 y 69 años, del 51% (datos italianos, referidos a 1999).

El mecanismo fisiológico de la erección implica la liberación de óxido nítrico (NO) por parte de las terminaciones nerviosas no colinérgicas no adrenérgicas presentes en los cuerpos cavernosos y por las células endoteliales que recubren todas las estructuras vasculares endocavernosas. La liberación de NO ocurre al momento de la estimulación de las fibras nerviosas, como resultado de cualquier forma de estimulación erótica central o de la activación del mecanismo de erección refleja.

El óxido nítrico induce la activación de la enzima guanilato ciclasa, que convierte el GMP en cGMP. El cGMP, actuando como segundo mensajero, provoca la salida de iones de calcio de la célula del músculo liso, lo que conduce a la relajación muscular en los cuerpos cavernosos. Esta relajación es condición necesaria para favorecer el flujo sanguíneo y así provocar la erección. Este proceso es revertido por la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que degrada el cGMP a GMP. La PDE5 contribuye así al mantenimiento del estado flácido del pene. El tadalafil, al inhibir la PDE5, bloquea la degradación del cGMP y prolonga su acción miorelajante.

El tadalafil no ejerce ningún efecto en ausencia de estímulos sexuales. Es precisamente este estímulo, ya sea central o reflejo, el que inicia la cascada de eventos sobre los que actúa el fármaco y que conducen a la erección.

La acción farmacológica del tadalafil comienza ya a los 16 minutos de su administración oral y se prolonga durante 24 horas. En el 60% de los pacientes, el efecto del fármaco se percibe hasta 36 horas (dosis de 20 mg) (Kuan, Brock, 2002). El número de relaciones sexuales satisfactorias dentro de las 24 horas fue significativamente mayor con tadalafil que con placebo.

En pacientes (1112) con disfunción eréctil leve a severa, con edades comprendidas entre los 22 y los 82 años (edad media: 59 años), el tadalafil (20 mg) mejoró la erección en el 81% de los casos (frente al 35% con placebo), independientemente del grado de disfunción eréctil (Brock et al., 2002). En particular, la mejora fue del 86% frente al 45%, del 83% frente al 42% y del 72% frente al 19% en casos de disfunción eréctil leve, moderada y grave, respectivamente, con tadalafil y placebo.

El nivel de eficacia en casos de disfunción eréctil leve/moderada alcanzó el 93% de los pacientes con dosis de 50 mg de tadalafil y el 88% con dosis de 2-25 mg. Entre los efectos adversos relacionados con el fármaco, los más frecuentes fueron cefalea (23% frente al 17% con placebo), dispepsia (11% frente al 7%), dolor de espalda (4,7% frente al 0%) y mialgia (4,1% frente al 2,4%) (Porst, 2002).

En el estudio SURE, el tadalafil (20 mg/3 veces por semana o "según necesidad") fue administrado durante 5-6 semanas a pacientes con una edad media de 55 años y disfunción eréctil de diversa gravedad. Según las respuestas de los pacientes, se identificó el régimen terapéutico preferido. A pesar de una eficacia comparable (75%), el 42,2% de los pacientes eligió la terapia con pauta semanal frente a la

terapia "según necesidad". En el mismo estudio se observó que el tratamiento con tadalafil, independientemente del régimen terapéutico ("crónico" o "según necesidad"), permitió que el 60% de los pacientes alcanzaran una puntuación de función eréctil dentro de los valores normales, lo que llevó a la interrupción del tratamiento farmacológico (rehabilitación psicológica y orgánica, esta última atribuida a un efecto positivo del tadalafil sobre la producción de testosterona y su acción a nivel hipotalámico) (Mirone et al., 2005).

El tadalafil ha demostrado ser eficaz, con un perfil de tolerabilidad aceptable, también en el uso diario. En este caso, la posología recomendada es de 5 mg/día, frente a la dosis de 10 mg utilizada en el modo "según necesidad". La comparación entre la administración "según necesidad" y diaria ha mostrado una eficacia terapéutica comparable (Porst et al., 2006).

El tadalafil también ha demostrado ser eficaz en pacientes diabéticos, tanto con diabetes tipo I como tipo II, independientemente de la concentración basal de hemoglobina glicosilada (HbA1c), la cual no se vio alterada por el fármaco (Saenz et al., 2002). La administración de tadalafil mejoró la erección en el 56% y 64% de los pacientes diabéticos, respectivamente con 10 y 20 mg (frente al 25% con placebo) (Porst, 2002).

La administración del fármaco en voluntarios sanos no modificó la presión arterial, ni en posición supina (reducción media máxima: 1,6/0,8 mmHg), ni en posición erguida (reducción media máxima: 0,2/4,6 mmHg), ni produjo cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

En un ensayo clínico destinado a evaluar la posible interacción del tadalafil con la PDE6, no se evidenciaron alteraciones en la percepción cromática (azul/verde) según el test de Farnsworth-Munsell 100 Hue. La incidencia de alteraciones cromáticas relacionadas con el fármaco, en todos los ensayos clínicos, fue del 0,1%.

Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar está asociada a una liberación insuficiente de óxido nítrico por parte del endotelio vascular y a la consiguiente reducción de las concentraciones de cGMP dentro del músculo liso vascular pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en los vasos pulmonares. La inhibición de la PDE5 por parte del tadalafil aumenta las concentraciones de cGMP, lo que determina una relajación del músculo liso de los vasos pulmonares y una vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

El tadalafil ha demostrado eficacia terapéutica en la mejora de la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar. En un estudio clínico aleatorizado, el tadalafil (40 mg/día) aumentó de manera significativa ($p=0,0004$) la distancia recorrida a pie en 6 minutos (criterio de valoración primario) tras 16 semanas de tratamiento. La mejoría ya era evidente después de 8 semanas y, tras 12 semanas, la diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Los pacientes incluidos en el estudio (405) tenían edades comprendidas entre los 14 y los 90 años (media: 54 años), con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar predominantemente idiopática (61%) o asociada a enfermedades del colágeno (23,5%) (otras causas incluían el uso de sustancias con efecto anorexígeno, infección

por el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, y malformaciones cardiocirculatorias). Aproximadamente 2/3 de los pacientes presentaban clase funcional III según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y alrededor de 1/3 clase funcional II (Galié et al., 2009).

Al finalizar el estudio, el porcentaje de pacientes que experimentaron una mejora de la clase funcional según la OMS no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento (tadalafil y placebo); sin embargo, el porcentaje de pacientes que mostraron un empeoramiento clínico fue mayor en el grupo placebo (16% frente a 4%). Con el tratamiento con tadalafil mejoró el puntaje del dominio físico del cuestionario SF-36. El SF-36 es un instrumento que evalúa el estado de salud del paciente y está dividido en 8 dominios, uno de los cuales se refiere específicamente a la salud física.

Parte de los pacientes del estudio anterior (357 pacientes) participaron en la fase de extensión del ensayo clínico (311 pacientes recibieron tadalafil durante al menos 6 meses y 293 durante 12 meses). Los efectos del fármaco sobre la capacidad física se mantuvieron en el tiempo.

La combinación de tadalafil (40 mg) con ambrisentan (10 mg) en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar resultó eficaz para reducir a la mitad el riesgo de fallo clínico en comparación con ambos fármacos en monoterapia (hazard ratio: 0,502; IC 95%: 0,348–0,724; $p=0,0002$) (Galié et al., 2015).

Farmacocinética

Tras la administración oral, el tadalafil se absorbe en el tracto gastrointestinal. La presencia de alimentos no modifica ni la velocidad ni la cantidad de fármaco absorbido.

El perfil farmacocinético es lineal en relación con el tiempo y la dosis; para dosis superiores a 2,5–20 mg, el AUC (área bajo la curva, es decir, la exposición al fármaco) aumenta proporcionalmente a la dosis.

No se han reportado variaciones importantes en la farmacocinética en presencia o ausencia de disfunción eréctil.

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, la exposición a tadalafil (40 mg) en estado estacionario fue en promedio un 26% mayor en comparación con voluntarios sanos. No se han descrito diferencias clínicamente relevantes en el pico plasmático (C_{max}) respecto a los voluntarios sanos.

Tiempo hasta el pico plasmático: 30 minutos–6 horas.

Unión a proteínas plasmáticas: 94%. Este valor no se modifica incluso en presencia de insuficiencia renal.

El estado estacionario se alcanza en 5 días, considerando una administración diaria.

Volumen de distribución (V_d): 63 L.

El tadalafil se distribuye en los tejidos del organismo. Menos del 0,0005% de la dosis administrada se encuentra en el semen.

El tadalafil es metabolizado por la isoenzima del citocromo CYP3A4. No modifica la actividad enzimática de las isoenzimas CYP3A4, 1A2, 2D6, 2E1 y 2C9. El principal metabolito es el metilcatecolglucurónido, cuya actividad sobre la PDE5 es aproximadamente 13.000 veces inferior a la del tadalafil.

Clearance (media): 2,5 L/hora.

Los datos sugieren un aclaramiento más bajo de tadalafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en comparación con voluntarios sanos.

Vida media: 17,5 horas.

Aproximadamente el 61% y el 36% de la dosis administrada se excreta por las heces y la orina, respectivamente.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

En los pacientes ancianos (65-78 años), la excreción de tadalafil disminuye (fisiológicamente, la función renal disminuye su eficacia con el aumento de la edad) y esto resulta en una exposición al fármaco (AUC) aumentada en aproximadamente un 25% en comparación con la observada en pacientes de entre 19 y 45 años. Sin embargo, este aumento no requiere ajustes en la dosis.

Pacientes fumadores

En los pacientes fumadores, los parámetros farmacocinéticos como el pico plasmático, el AUC y la vida media son significativamente más bajos en comparación con los pacientes no fumadores.

Pacientes diabéticos

El AUC en los pacientes diabéticos disminuye en aproximadamente un 19%; la variación de este parámetro farmacocinético no requiere ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos farmacocinéticos disponibles en la literatura no son concluyentes, ya que, en algunos ensayos, el AUC de tadalafil (10 mg) en caso de insuficiencia renal leve/moderada (CLcr: 50-80 ml/min) fue menor. En otros, en pacientes en diálisis, el AUC fue similar al medido en pacientes con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC de tadalafil (10 mg) en pacientes con función hepática leve/moderada (clases A y B de la clasificación de Child-Pugh) fue similar al medido en pacientes con función hepática normal.

Clasificación

Fórmula molecular

C₂₂H₁₉N₃O₄

Peso molecular

269.08

Código ATC

G04BE08

Bibliografía

Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, Adcirca – Resumen de las Características del Producto, 2013, November 12, disponible en línea en www.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/

Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, Cialis – Resumen de las Características del Producto, 2014, January 9, disponible en línea en www.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/

Banca dati GIF, Grupo Interregional de Farmacovigilancia, 2008, disponible en línea en www.gruppogif.org

Bollinger K., Lee M.S., Arch. Ophthalmol., 2005, 123, 400.

Brock G.B. et al., J. Urol., 2002, 168 (4Pt 1), 1332.

Escaravage G.K. Jr. et al., Arch. Ophthalmol., 2005, 123, 399.

Gargante M.P. et al., Case Report Med., 2009, vol 2009, 378287.

Galiè N. et al., Circulation, 2009, 119, 2894

Galiè N. et al., NEJM, 2015, 373 (9), 834

Guillame M. et al., J. Clin. Pharmacol., 2007, 47 (10), 1303.

Hellstrom W.J.G. et al., J. Urol., 2003, 170, 887.

Kloner R.A. et al., J. Urol., 2004, 172, 1935.

Kuan J., Brock G., Expert. Opin. Investig. Drugs, 2002, 11 (11), 1605.

Mirone V. et al., Eur. Urol., 2005, 47 (6), 846.

Peter N.M. et al., Eye, 2005, 19, 715.

Philip A. et al., Ann. Intern. Med., 2008, 149 (6), 437.

Porst H., Int. J. Import. Res., 2002, 14 (Suppl. 1), S57.

Porst H. et al., Eur. Urol., 2006, 50, 351.

Saenz De Tejada et al., Diabetes care, 2002, 25 (12), 2159.