



Revista Mexicana de
UROLOGIA

ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA
Y COLEGIO DE PROFESIONISTAS, A. C.

www.elsevier.es/uromx



ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio aleatorizado, abierto con comparación cruzada de autoconfianza sexual y otros resultados clínicos terapéuticos tras la administración de tadalafil una vez al día vs. tadalafil o sildenafil a demanda, en hombres mexicanos con disfunción eréctil

E. Rubio-Aurioles^{a,*}, R. Martínez-Montelongo^b, F. Barrios^c, S. Sorsaburu^d, C. Hennege^e y L. A. Reyes-Vallejo^f

^aAsociación Mexicana para la Salud Sexual A.C. (AMSSAC), México D.F., México

^bHospital Universitario Monterrey, Monterrey, N.L., México

^cHospital Ángeles Lomas, México D.F., México

^dEli Lilly and Company, Indianápolis, IN, EUA

^eEli Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Alemania

^fEli Lilly México, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Tadalafil; Sildenafil;
Disfunción eréctil;
Hombres mexicanos;
Psicosocial; México.

Resumen

Objetivo: Comparar los resultados clínicos psicosociales del análisis de subgrupos de hombres mexicanos con disfunción eréctil que recibieron tadalafil una vez al día (OD), tadalafil a demanda (PRN) o sildenafil PRN.

Materiales y métodos: El presente constituyó un análisis *post hoc* de un subgrupo de hombres mexicanos extraído de un estudio con asignación aleatorizada, abierto y cruzado de hombres con disfunción eréctil previamente tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) PRN.

Resultados: De 378 pacientes incluidos en el estudio, 84 fueron sujetos mexicanos. El cambio entre la basal y el punto final resultó significativamente superior en el puntaje del dominio de la "autoconfianza sexual" en Escalas Psicológicas y de Relaciones Interpersonales (PAIRS, por sus siglas en inglés, *Psychological and Interpersonal Relationship Scales*) con tadalafil OD vs. sildenafil PRN y también con tadalafil PRN vs. sildenafil PRN (diferencias de 0.25 ± 0.08 [0.10, 0.40], $p=0.001$; y 0.28 ± 0.08 [0.13, 0.43], $p<0.001$, respectivamente). No se observó ninguna diferencia significativa con tadalafil OD vs. tadalafil PRN (-0.03 ± 0.08 [-0.19, 0.12]; $p=0.652$). Los cambios en los puntajes de los dominios de "espontaneidad" y "preocupación por el tiempo" en PAIRS resultaron significativamente superiores con tadalafil OD vs. sildenafil PRN y con tadalafil PRN vs. sildenafil PRN. Se reportaron 3 eventos adversos serios (EAS).

Conclusiones: Hombres mexicanos con disfunción eréctil exhibieron una mejoría superior en la autoconfianza sexual, la espontaneidad y la reducción de la preocupación por el tiempo relacionadas con la actividad sexual, cuando fueron tratados con tadalafil OD y tadalafil PRN, que con sildenafil PRN.

* Autor para correspondencia: Asociación Mexicana para la Salud Sexual A.C. Tezoquipa N° 26, Colonia La Joya, C.P. 14000, México D.F., México. Teléfono: (+52 55) 5573 3460. Fax: (+52 55) 5513 1065. Correo electrónico: eusebio@amssac.org (E. Rubio-Aurioles).

KEYWORDS

Tadalafil; Sildenafil;
Erectile dysfunction;
Mexican men;
Psychosocial; Mexico.

A randomized, open-label, crossover trial evaluating sexual self-confidence and other therapeutic clinical results following the once-a-day administration of tadalafil vs. on-demand tadalafil or sildenafil in Mexican men with erectile dysfunction

Abstract

Background: Erectile dysfunction is an entity that has a high prevalence worldwide.

Aims: To compare the psychosocial clinical results of the analysis of a subgroup of Mexican men with erectile dysfunction that received tadalafil once a day (OaD), tadalafil on demand (PRN), or sildenafil PRN.

Materials and methods: The present study was a *post hoc* analysis of a subgroup of Mexican men taken from an open, randomized, cross-sectional study of men presenting with erectile dysfunction that were previously treated with phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors PRN.

Results: Of the 378 patients included in the study, 84 were Mexican subjects. The change from the baseline to the endpoint was significantly greater in the Psychological and Interpersonal Relationship Scales (PAIRS) score of the Sexual Self-Confidence domain with tadalafil OaD vs. sildenafil PRN and also with tadalafil PRN vs. sildenafil PRN (differences of 0.25 ± 0.08 [0.10, 0.40]; $p=0.001$ and 0.28 ± 0.08 ; [0.13, 0.43]; $p<0.001$ respectively). No significant difference was observed with tadalafil OaD vs. tadalafil PRN (-0.03 ± 0.08 [-0.19, 0.12]; $p=0.652$). The changes in the PAIRS scores for the domains of Spontaneity and Time Concerns were significantly higher with tadalafil OaD vs. sildenafil PRN and with tadalafil PRN vs. sildenafil PRN. Three serious adverse events (SAEs) were reported.

Conclusions: Mexican men with ED showed a superior improvement in sexual self-confidence, spontaneity, and reduced time concerns related to sexual activity when treated with tadalafil OaD and tadalafil PRN, as opposed to sildenafil PRN.

0185-4542 © 2014. Revista Mexicana de Urología. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

Introducción

La disfunción eréctil tiene un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida y las relaciones^{1,2}, constituye una importante preocupación en materia de Salud Pública. La prevalencia estimada de la disfunción eréctil a nivel mundial en 1995 se ubicaba en 152 millones de hombres, y se calcula que crezca a 322 millones de hombres para el año 2025³.

En México, un estudio el cual analizó a 1,200 hombres de 40 años de edad o mayores, determinó que la prevalencia de la disfunción eréctil se sitúa en 55%. Los factores de riesgo identificados para la disfunción eréctil incluyeron el cáncer prostático, la diabetes mellitus y el tabaquismo. Los factores sociodemográficos asociados con el incremento de la prevalencia de disfunción eréctil fueron el envejecimiento, un bajo nivel socioeconómico, un bajo nivel educativo, el desempleo y la soltería⁴; estos hallazgos fueron consistentes con los reportados en otras poblaciones⁵⁻⁷.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) constituyen la terapia de primera línea en la mayoría de los pacientes con disfunción eréctil^{8,9}. Los 3 fármacos autorizados en esta categoría terapéutica son citrato de sildenafil, tadalafil y clorhidrato (HCl) de vardenafil. Estos fármacos difieren en cuanto a sus perfiles farmacocinéticos, teniendo sildenafil y vardenafil una vida media (4-5 horas) y un tiempo promedio para alcanzar la concentración plasmática máxima (una hora) más breves^{10,11}, en comparación con tadalafil, el cual cuenta con una vida media de 17.5 horas y alcanza la

concentración plasmática máxima aproximadamente en 2 horas¹².

El restablecimiento de los patrones normales de la vida sexual de los hombres con disfunción eréctil constituye un importante objetivo terapéutico que va más allá del restablecimiento de la función eréctil, por esto el tratamiento deberá tomar en cuenta los problemas psicosociales e interpersonales relacionados con dicha afección^{13,14}. Tadalafil es capaz de proporcionar una mayor flexibilidad temporal para el paciente y su pareja, debido a que cuenta con una vida media más prolongada que los inhibidores de PDE-5 de acción más breve, por ejemplo, puede ayudar al paciente pues no tiene que tener actividad sexual poco después de haber tomado el inhibidor de PDE-5⁹. Esta diferencia podría representar un potencial beneficio psicológico sobre los inhibidores de acción más breve, al reducir la ansiedad relacionada con el desempeño antes de la relación sexual y mejorar la espontaneidad del acto sexual.

El objetivo primario del presente análisis *post hoc* de subgrupos de un estudio realizado en múltiples países, consistió en comparar los resultados clínicos psicosociales de hombres mexicanos con disfunción eréctil que fueron tratados con tadalafil una vez al día (OD) vs. aquellos tratados con sildenafil a demanda (PRN), según se midió por el cambio respecto a la basal en el dominio de la "autoconfianza sexual" de las Escalas Psicológicas y de Relaciones Interpersonales (PAIRS, por sus siglas en inglés, *Psychological and Interpersonal Relationship Scales*). Se efectuaron 3 comparaciones de tratamientos (tadalafil OD, tadalafil PRN y sildenafil PRN) para efectos de los objetivos secundarios, los

cuales incluyeron evaluaciones adicionales de los resultados clínicos psicosociales, eficacia y seguridad. Se extrajeron comparaciones informales entre los resultados clínicos del subconjunto mexicano y los de la población completa de estudio publicados con anterioridad¹⁵.

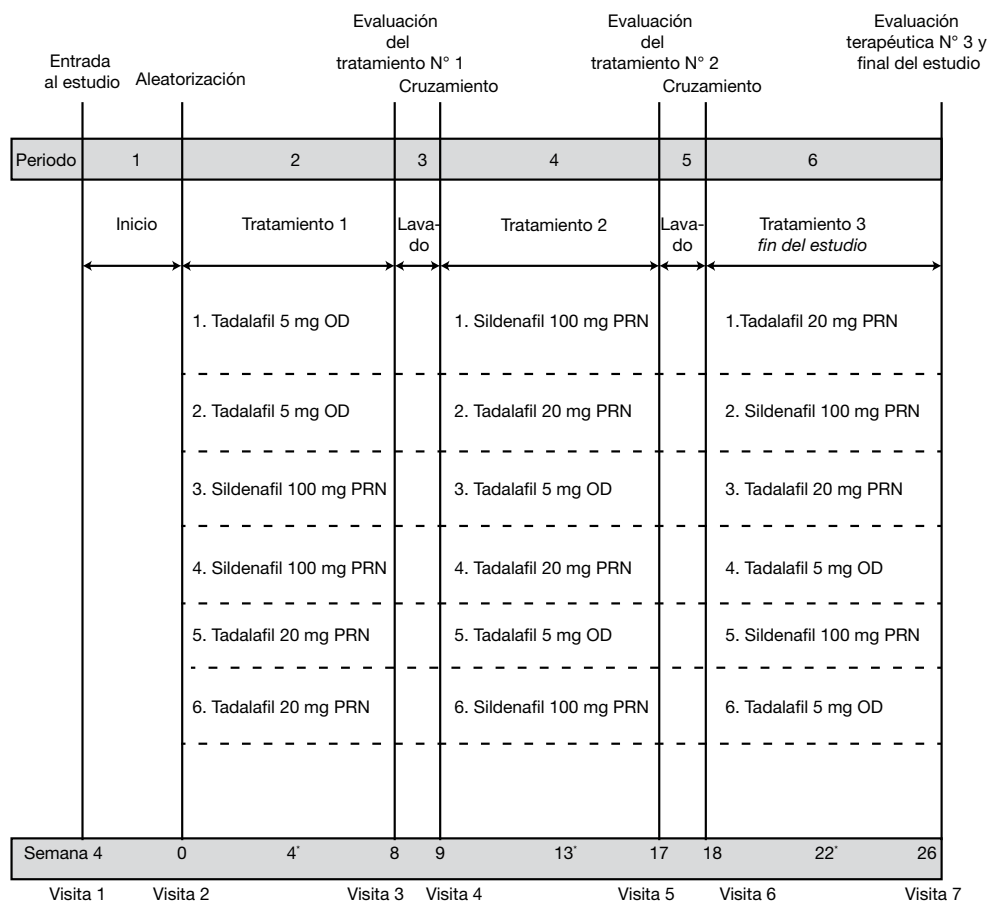
Material y métodos

Diseño del estudio

El estudio principal fue aleatorizado, abierto, cruzado, con comparador activo y duración de 30 semanas, incluyendo pacientes con disfunción eréctil que anteriormente habían sido tratados con un inhibidor de PDE-5 PRN. Se incluyó un total de 378 pacientes de 34 sitios en México, Estados Unidos, Europa y Australia¹⁵. Este trabajo se presenta un análisis *post hoc* de subgrupos de los datos pertenecientes a los pacientes mexicanos del estudio.

El diseño del estudio incluyó un periodo introductorio de 4 semanas previo inicio de tratamiento con sildenafil 100 mg PRN, tadalafil 5 mg OD, o tadalafil 20 mg PRN, administrado bajo un diseño de 3 periodos y 6 secuencias. Cada periodo de tratamiento de 8 semanas estuvo separado por un periodo de lavado de 7 días (fig. 1).

Los pacientes elegibles fueron evaluados en la visita 1. Durante el periodo introductorio de 4 semanas se le indicó a los pacientes que no tomaran ningún tratamiento para la disfunción eréctil y se les pidió que realizaran al menos 4 intentos de relaciones sexuales. En la visita 2 se realizaron las evaluaciones basales (PAIRS; cuestionario de evaluación de la relaciones y la autoestima [SEAR, por sus siglas en inglés, *Self-esteem and Relationship*]; cuestionario de dominio de “función eréctil” del Índice Internacional de la Función Eréctil [IIEF-EF, por sus siglas en inglés, *International Index of Erectile Function-Erectile Function*]). Los pacientes fueron estratificados por país y uso de inhibidores de PDE-5 al ingresar en el estudio (tadalafil PRN, sildenafil PRN, vardenafil) y después fueron asignados aleatoriamente a una de 6 secuencias terapéuticas mediante un sistema de respuesta de voz interactivo y computarizado. Cada paciente recibió cada uno de los 3 tratamientos. Las evaluaciones de PAIRS, SEAR, IIEF y el cuestionario de disfunción eréctil para evaluar la satisfacción con el tratamiento (EDITS, por sus siglas en inglés, *Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction*) se efectuaron al final de cada periodo de tratamiento de 8 semanas (visitas 3, 5 y 7).



OD: una vez al día; PRN: a demanda.

*Solamente durante las primeras 4 semanas de cada etapa terapéutica se permitieron visitas no programadas para ajustar la dosis.

Figura 1 Diseño del estudio.

Pacientes

Los pacientes fueron admitidos en el estudio principal entre septiembre de 2008 y marzo de 2009. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito. El estudio se llevó a cabo en concordancia con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y se obtuvo la aprobación del consejo de revisión ética.

Criterios de inclusión y exclusión

Con anterioridad se describieron los criterios de elegibilidad para el estudio principal¹⁵. En resumen, los pacientes fueron hombres mayores de 18 años de edad, con antecedentes de disfunción eréctil y una respuesta satisfactoria al tratamiento en curso con un inhibidor de PDE-5 para administración oral PRN (tadalafil, citrato de sildenafil, o vardenafil) durante al menos 6 meses, a una frecuencia mínima de una toma por semana. Los pacientes que recibieron tratamiento previo con un inhibidor de PDE-5 administrado diariamente fueron excluidos del estudio. Otros criterios de exclusión comprendieron el antecedente de prostatectomía radical o alguna otra cirugía pélvica con el subsecuente fracaso de alcanzar la erección; pacientes con hemoglobina glucosilada > 11%; y pacientes con un estado cardiovascular tal que las relaciones sexuales pudieran resultar poco aconsejables.

Tratamiento

Cada uno de los 3 tratamientos (sildenafil 100 mg PRN, tadalafil 5 mg OD y tadalafil 20 mg PRN) fue administrado por los pacientes mismos, de acuerdo con la respectiva información sobre el producto. Los pacientes recibieron 40 tabletas, en el caso de aquellos asignados a tratamiento PRN, y 60 tabletas, en el caso de aquellos asignados a tratamiento OD. Con base en la tolerabilidad individual, se permitió bajar la dosis a sildenafil 50 mg PRN, tadalafil 2.5 mg OD o tadalafil 10 mg PRN, durante las primeras 4 semanas de cada periodo terapéutico.

Principales parámetros de medición de los resultados clínicos

El resultado clínico del estudio principal fue el cambio respecto a la basal en el dominio de la “autoconfianza sexual” de PAIRS. Los parámetros de medición secundarios incluyeron otros dominios de PAIRS (“preocupación por el tiempo” y “espontaneidad”) y la evaluación de SEAR; la eficacia se midió por el dominio IIEF-EF; la satisfacción con el tratamiento, según EDITS; y la seguridad.

PAIRS¹³ es un cuestionario autoaplicado validado, el cual consiste de 3 dominios (“autoconfianza sexual”, “preocupación por el tiempo” y “espontaneidad”) relacionados con los resultados clínicos psicosociales asociados con la disfunción eréctil y su tratamiento; el dominio de la “autoconfianza sexual” constituyó el parámetro de medición principal del resultado clínico en este estudio. Los pacientes manifestaron su acuerdo o desacuerdo con una afirmación específica, utilizando una escala de 4 puntos (donde 1 es “enfáticamente en desacuerdo” a 4, “enfáticamente de acuerdo”).

El SEAR¹⁶ constituye un parámetro de medición validado -reportado por el sujeto-, de los resultados clínicos psicosociales

en hombres con disfunción eréctil, este contiene 14 rubros destinados a evaluar 2 dominios (“relación sexual”: rubros 1-8 y “confianza”: rubros 9-14). El dominio de “confianza” consiste de 2 subescalas: “autoestima” (rubros 9-12) y “relación general” (rubros 13 y 14).

El IIEF constituye un cuestionario autoadministrado y multidimensional validado, el cual se emplea con el fin de evaluar la eficacia terapéutica de la terapia para la disfunción eréctil¹⁷. Este cuestionario comprende 5 dominios, de los cuales aquí solamente se reportarán los datos del dominio de “función eréctil” (suma de los rubros 1-5 y 15).

El EDITS es un cuestionario validado que consiste de 11 preguntas que exploran aspectos de la naturalidad de la experiencia sexual, el comienzo de la acción, la duración de la acción y la satisfacción general con un tratamiento para disfunción eréctil. Cada una de las preguntas se califica de acuerdo a una escala de 0, “ni satisfacción, ni insatisfacción” a 4, “alto nivel de satisfacción”¹⁸.

La “frecuencia de erección matutina” antes de la terapia se registró utilizando el Diario de Erecciones Matutinas e Intentos Sexuales (*Morning Erection and Sexual Attempt Diary*). La frecuencia de erecciones matutinas se calculó como una proporción de respuestas de “sí” a la pregunta: “¿Experimentó una erección cuando despertó esta mañana?”.

Seguridad

La seguridad se evaluó por los eventos adversos serios (EAS) y los eventos adversos emergidos del tratamiento (EAET). Un EAS se definió como “cualquier evento adverso que ocasionara la muerte, fuera causa de hospitalización o prolongación de la misma en un paciente hospitalizado, una experiencia que amenazara la vida del paciente, una discapacidad o incapacidad persistente o significativa, una anomalía congénita o defecto de nacimiento, o que fuera considerado significativo por el investigador”. Un EAET se definió como “un evento que ocurrió por primera vez o empeoró después de la basal”.

Análisis estadístico

El presente estudio estadístico retrospectivo reporta los análisis de los resultados clínicos principales y secundarios del estudio en general (presentados con anterioridad¹⁵), limitados al subgrupo de hombres mexicanos. El objetivo principal consistió en la comparación de los resultados clínicos psicosociales entre los grupos terapéuticos de tadalafil OD y sildenafil PRN (según la evaluación del dominio de “autoconfianza sexual” de PAIRS). Los objetivos secundarios incluyeron las comparaciones terapéuticas entre tadalafil PRN y sildenafil PRN, y tadalafil OD vs. tadalafil PRN (los resultados clínicos psicosociales, evaluados mediante los puntajes de los dominios de “preocupación por el tiempo” y “espontaneidad” de PAIRS y la evaluación de SEAR; la eficacia, evaluada mediante IIEF-EF; EDITS; y los perfiles de seguridad).

Los cambios entre la basal y el final del tratamiento en cada uno de los dominios de PAIRS y SEAR, se analizaron como variables continuas. Todos los datos de los resultados clínicos principales y secundarios fueron analizados utilizando un modelo de efectos mixtos para el diseño cruzado. El modelo incluyó términos de covariables para tratamiento,

periodo de estudio, secuencia, uso previo de inhibidores de PDE-5, país, interacción país-por-tratamiento y puntaje basal en el dominio de “autoconfianza sexual” de PAIRS. El modelo fue creado como parte del análisis estadístico para el estudio completo que comprendió múltiples países¹⁵. La inclusión del término para país en el modelo mixto de mediciones reiteradas (MMMR) permitió una comparación de las respuestas a los cuestionarios entre países, y con ello dio margen a una atención específica sobre los aspectos pertinentes a los hombres mexicanos. El sujeto dentro de una secuencia se incluyó como efecto aleatorio, y la estructura de covarianza se estableció como no estructurada. Los cuadrados mínimos medios por para cada grupo terapéutico se estimaron a partir del modelo MMMR por país y se reportaron solamente para México. Se utilizó la aproximación de Kenward-Roger para estimar los grados de libertad en el denominador para las pruebas de efectos fijos. Se consideró que un periodo de lavado de 7 a 10 días sería suficiente para eliminar cualquier efecto farmacodinámico de tadalafil o sildenafil; en consecuencia, no se incluyó ningún efecto remanente. Se produjeron medias por nivel de tratamiento, medias de las diferencias por mínimos cuadrados (MC), límites de confianza bilaterales del 95%, errores estándar (EE) y valores *p* para cada análisis.

En concordancia con el protocolo del estudio original, los análisis primario y secundario se efectuaron con un enfoque de intención de tratamiento (IT) sobre el conjunto para análisis completo (CAC). La población CAC para los análisis de eficacia incluyó a todos los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento con una medición de datos en la basal y al menos una posterior a la basal, en tanto que para los análisis de seguridad se incluyó a todos los pacientes asignados aleatoriamente que recibieron al menos una toma del fármaco en estudio.

Los puntajes totales y por dominio del cuestionario SEAR se calcularon añadiendo los correspondientes rubros y se transformaron en una escala de 0-100¹⁶ computando:

Todas las pruebas de los efectos terapéuticos se llevaron a cabo a un nivel alfa bilateral de 0.05. Los datos se analizaron usando SAS™ versión 9.2.

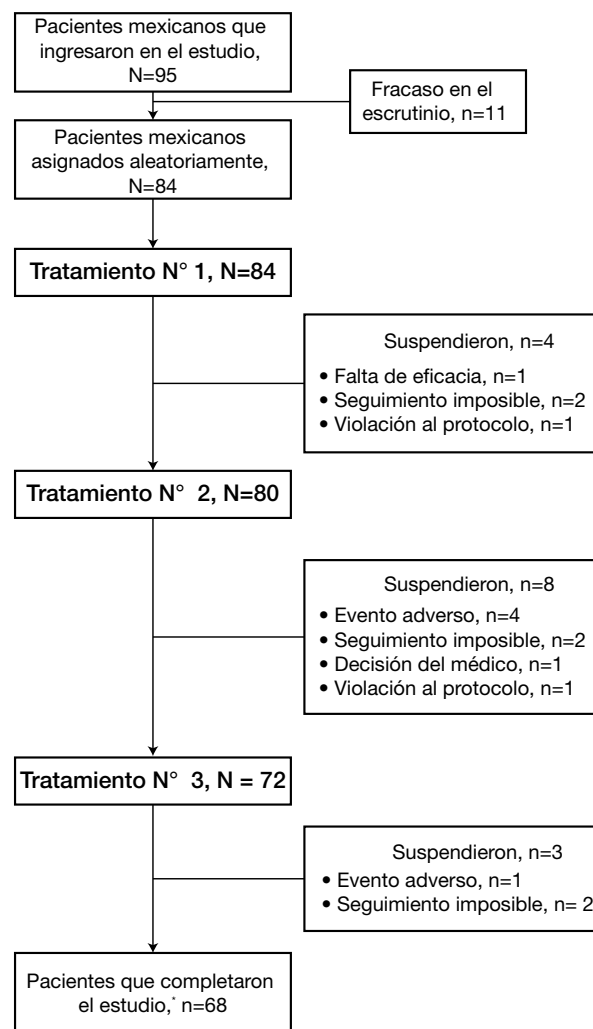
Resultados

Distribución de los pacientes

De 95 pacientes mexicanos que ingresaron en el estudio, 11 fueron declarados como falla en el escrutinio; los 84 pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente a una de las 6 secuencias terapéuticas. Un total de 16 pacientes suspendieron el estudio después de la asignación aleatoria y 68 pacientes completaron el estudio (fig. 2).

Datos demográficos en la basal

La tabla 1 resume las características de los pacientes en la basal. La edad promedio de los pacientes fue 56 años; todos fueron hispanos, con excepción de un paciente caucásico. La mayoría de los pacientes (90.5%) habían sido diagnosticados con disfunción eréctil ≥ 1 año antes de su ingreso en el estudio. Más de la mitad de los pacientes (56.0%) tenían disfunción eréctil de etiología mixta. Alrededor del 69% de los pacientes padecía disfunción eréctil leve a moderada.



* Un paciente suspendió el estudio durante el segundo periodo de lavado a causa de un evento adverso.

Figura 2 Distribución de los pacientes.

Las erecciones matutinas resultaron un tanto más frecuentes entre los hombres mexicanos (media \pm proporción de desviación estándar, DE, 35.41 ± 30.2) que en el estudio en general (28.49 ± 26.6).

Resultados clínicos psicosociales

Los resultados clínicos primario y secundarios se reportan como media de la diferencia por MC \pm EE, intervalo de confianza (IC) del 95% y valor *p* < 0.05.

Resultado clínico principal: la diferencia en la mejoría en el puntaje del dominio de “autoconfianza sexual” en PAIRS, resultó estadísticamente significativa tras la administración de tadalafil OD vs. sildenafil PRN (0.25 ± 0.08 [0.10, 0.40]; *p* = 0.001) (fig. 3). Esta observación contrasta con la del estudio original, en el cual la diferencia en la mejoría entre los 2 tratamientos resultó inferior y no fue estadísticamente significativa (0.06 ± 0.04 [-0.01, 0.14]; *p* = 0.105)¹⁵. Esta variación entre la subpoblación mexicana y la población total

Tabla 1 Datos demográficos de los pacientes

Característica	Pacientes mexicanos N=84
Edad, años, media (DE)	55.7 (10.7)
Índice de masa corporal, Kg/m ² , media (DE)	27.5 (3.7)
Origen étnico, n (%)	
Caucásico	1 (1.2)
Hispano	83 (98.8)
Duración de la disfunción eréctil, n (%)	
Diagnóstico ≥ 1 año	76 (90.5)
Etiología de la disfunción eréctil, n (%)	
Mixta	47 (56.0)
Orgánica	28 (33.3)
Psicogénica	7 (8.3)
Desconocida	2 (2.4)
Severidad de la disfunción eréctil,* n (%)	
Severa	20 (23.8)
Moderada	29 (34.5)
Leve	29 (34.5)
Frecuencia de erecciones matutinas, n (%)	35.41 ± 30.2
Uso previo de inhibidores de PDE-5,** n (%)	
Citrato de sildenafil PRN	48 (57.1)
Tadalafil PRN	52 (61.9)
HCl de vardenafil PRN	23 (27.4)
Comorbilidades preexistentes, n (%)	53 (63.1)

DE: desviación estándar; PDE-5: fosfodiesterasa- 5; PRN: a demanda.

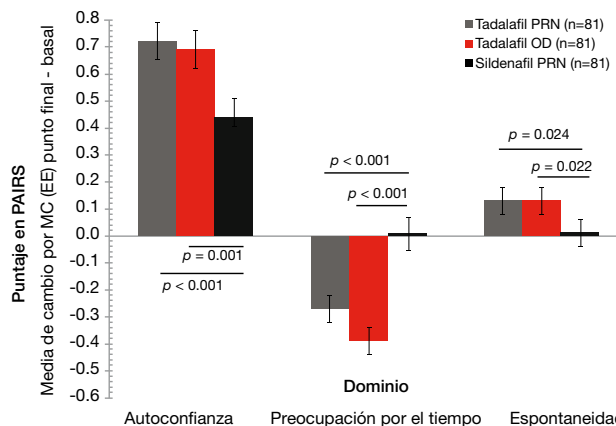
* Clasificada de acuerdo al puntaje del dominio de “función eréctil” del Índice Internacional de la Función Eréctil (IIEF-EF). Puntaje de IIEF-EF ≤ 10 (severa), puntaje de 11-17 en IIEF-EF (moderada), puntaje 18-25 en IIEF-EF (leve).

** Puede ser que los pacientes hayan usado más de un tipo de inhibidor de PDE-5 antes de ingresar en el estudio.

del estudio quedó sustentada por una interacción significativa de tratamiento por país ($p=0.029$).

Resultados clínicos secundarios: las comparaciones terapéuticas entre tadalafil OD y sildenafil PRN se evaluaron mediante los dominios de “preocupación por el tiempo” y “espontaneidad” de PAIRS. Las diferencias en los cambios entre la basal y el punto final en los puntajes mencionados resultaron estadísticamente significativas a favor de tadalafil OD (-0.39 ± 0.06 [-0.52, -0.27], $p<0.001$; y 0.13 ± 0.06 [0.02, 0.24], $p=0.022$, respectivamente) (fig. 3). Estos resultados fueron consistentes con los del estudio original¹⁵.

Además de las comparaciones entre tadalafil OD y sildenafil PRN (mencionadas con anterioridad), también se compararon los cambios en los puntajes de los dominios de PAIRS con tadalafil PRN vs. sildenafil PRN y tadalafil OD vs. tadalafil PRN. Entre ellas, se observó que las diferencias en la mejoría en la “autoconfianza sexual” resultaron estadísticamente significativas con tadalafil PRN vs. sildenafil PRN



MC: mínimos cuadrados; OD: una vez al día; PAIRS: Escalas Psicológicas y de Relaciones Interpersonales; PDE-5: fosfodiesterasa- 5; PRN: a demanda; SE: error estándar.

Los datos de esta figura se presentan como media por MC ± EE obtenida a partir de un modelo mixto lineal ajustando respecto a tratamiento, periodo, secuencia, uso previo de inhibidores de PDE-5, país, basal e interacción de tratamiento por país.

Figura 3 Cambio en el puntaje de los dominios de PAIRS entre la basal y el punto final, después del tratamiento con inhibidores de PDE-5.

($p<0.001$), aunque no con tadalafil OD vs. tadalafil PRN ($p=0.652$). Las diferencias en la reducción en la “preocupación por el tiempo” resultaron significativas con tadalafil PRN vs. sildenafil PRN ($p<0.001$), aunque marginalmente insignificantes con tadalafil OD vs. tadalafil PRN ($p=0.059$). Las diferencias en la mejoría en la “espontaneidad” fueron estadísticamente significativas con tadalafil PRN vs. sildenafil PRN ($p=0.024$), aunque no con tadalafil OD vs. tadalafil PRN ($p=0.953$). En términos generales, los resultados de los puntajes en los dominios de PAIRS en la subpoblación mexicana fueron similares a los observados en la población del estudio original efectuado en múltiples países¹⁵.

La tabla 2 muestra las comparaciones terapéuticas entre los 3 regímenes, utilizando los dominios de la escala SEAR. Las diferencias en la mejoría en el puntaje total en SEAR, el puntaje en la “relación sexual” y el puntaje en la “autoestima” solamente resultaron estadísticamente significativas con tadalafil PRN vs. sildenafil PRN, aunque no con tadalafil OD vs. tadalafil PRN ni con tadalafil OD vs. sildenafil PRN. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de la “relación en general” en SEAR, entre ninguno de los regímenes terapéuticos. En términos generales, estos resultados de los dominios de SEAR fueron consistentes con los observados en la población del estudio original¹⁵.

También se calculó la significancia de la interacción de tratamiento-por-país en cada una de las mediciones de los resultados clínicos psicosociales secundarios, con el objeto de evaluar la influencia de las diferencias específicas de cada país entre los efectos terapéuticos. Se observó que resultó significativa en el dominio de “preocupación por el tiempo” de PAIRS ($p=0.003$), y el dominio de “relación sexual” ($p=0.005$) y el puntaje total de SEAR ($p=0.014$).

Tabla 2 Media de los cambios entre la basal y el punto final por mínimos cuadrados en los resultados clínicos secundarios psicosociales y sobre eficacia: SEAR, IIEF-EF y EDITS en el subgrupo mexicano

Desenlace secundario	Cambio entre la basal y el punto final Media por MC ± EE			Media de la diferencia por MC ± EE (IC 95%; valor p)		
	Sildenafil PRN (N=79)	Tadalafil OD (N=75)	Tadalafil PRN (N=81)	Tadalafil OD vs. sildenafil PRN	Tadalafil OD vs. tadalafil PRN	Tadalafil PRN vs. sildenafil PRN
SEAR						
Relación sexual	26.28 ± 2.41	29.26 ± 2.39	31.70 ± 2.36	2.99 ± 2.40 (-1.73, 7.70; p=0.214)	-2.43 ± 2.37 (-7.09, 2.22; p=0.305)	5.42 ± 2.37 (0.76, 10.08; p=0.023)
Autoestima	25.04 ± 2.56	28.32 ± 2.55	30.68 ± 2.51	3.28 ± 2.51 (-1.65, 8.21; p=0.192)	-2.36 ± 2.48 (-7.23, 2.51; p=0.342)	5.64 ± 2.48 (0.77, 10.50; p=0.023)
Relación en general	17.37 ± 2.41	18.00 ± 2.39	20.17 ± 2.35	0.63 ± 2.68 (-4.62, 5.88; p=0.814)	-2.18 ± 2.64 (-7.36, 3.01; p=0.410)	2.81 ± 2.64 (-2.38, 8.00; p=0.289)
Total	24.52 ± 2.29	27.37 ± 2.28	29.69 ± 2.25	2.85 ± 2.26 (-1.60, 7.3; p=0.209)	-2.32 ± 2.24 (-6.71, 2.07; p=0.299)	5.17 ± 2.24 (0.78, 9.56; p=0.021)
IIEF-EF	9.52 ± 0.64	9.23 ± 0.63	10.05 ± 0.63	-0.28 ± 0.64 (-1.54, 0.98; p=0.659)	-0.82 ± 0.63 (-2.07, 0.43; p=0.197)	0.54 ± 0.64 (-0.71, 1.79; p=0.400)
EDITS	78.44 ± 2.42	81.48 ± 2.39	86.81 ± 2.36	3.04 ± 2.78 (-2.41, 8.50; p=0.274)	-5.33 ± 2.75 (-10.72, 0.06; p=0.053)	8.37 ± 2.75 (2.96, 13.78; p=0.002)

IC: intervalo de confianza; EDITS: inventario de disfunción eréctil para evaluar la satisfacción con el tratamiento; IIEF-EF: Índice Internacional de Función Eréctil-Función Eréctil; MC: mínimos cuadrados; OD: una vez al día; N: número de pacientes asignados aleatoriamente que recibieron al menos una toma de fármaco en estudio (población de seguridad); PRN: a demanda; EE: error estándar; SEAR: autoestima y relación.

Resultados clínicos sobre eficacia

Las diferencias en los resultados clínicos sobre eficacia entre los regímenes terapéuticos se evaluaron mediante los cambios en el puntaje en IIEF-EF. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el cambio en el puntaje en IIEF-EF entre la basal y el punto final entre los 3 grupos terapéuticos (tabla 2). En la población total del estudio, se notaron pequeñas diferencias (< 1 punto) que alcanzaron significancia estadística a favor de alguno de los 2 tratamientos PRN. Las diferencias en la satisfacción con el tratamiento se evaluaron a partir de las mejorías en los puntajes en EDITS. Dichas diferencias resultaron significativas con tadalafil PRN vs. sildenafil PRN, aunque no con tadalafil OD vs. sildenafil PRN ni con tadalafil OD vs. tadalafil PRN. No se observó ninguna tendencia de similitud particular al comparar los mencionados resultados, con los de la población total del estudio.

Seguridad

Se reportaron EAS en 3 pacientes mexicanos. Ocurrió un evento de cáncer tiroideo en un paciente que recibió terapia con tadalafil PRN, precedida de terapia con sildenafil PRN. Ocurrió un evento de infarto del miocardio en otro paciente que recibió terapia con tadalafil PRN, el cual

previamente había recibido sildenafil PRN seguido de tadalafil OD, respectivamente. El tercer evento, cáncer gástrico, ocurrió en un paciente que recibió sildenafil PRN, precedido de terapia con tadalafil PRN. Ninguno de los EAS se consideró relacionado con el fármaco en estudio o algún procedimiento relacionado con el mismo. La cefalea, la congestión nasal y el dolor de espalda fueron los EAET reportados con más frecuencia en cualquiera de los periodos de tratamiento (tabla 3). No ocurrieron decesos durante este estudio.

Discusión

La eficacia y seguridad de tadalafil OD y PRN en hombres con disfunción eréctil ha quedado demostrado a nivel mundial^{19,20}, y los resultados de los análisis integrados han corroborado que tadalafil constituye una terapia efectiva, segura y bien tolerada para hombres latinoamericanos con disfunción eréctil de diversas etiologías, sin tener en cuenta la severidad de la disfunción eréctil²¹. En el presente estudio en el cual se compararon las respuestas psicosociales durante diferentes terapias con inhibidores de PDE-5 en hombres que respondieron a un tratamiento previo, la mejoría en la “autoconfianza sexual” resultó estadísticamente significativa con tadalafil OD y tadalafil PRN en comparación con

Tabla 3 Eventos adversos emergidos del tratamiento en $\geq 2\%$ de pacientes de cualquier grupo terapéutico

	Sildenafil PRN N=79	Tadalafil OD N=75	Tadalafil PRN N=81
Pacientes con ≥ 1 EAET	14 (17.7)	13 (17.3)	14 (17.3)
Cefalea	3 (3.8)	3 (4.0)	4 (4.9)
Congestión nasal	3 (3.8)	2 (2.7)	2 (2.5)
Dolor de espalda	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.2)
Gastritis	1 (1.3)	2 (2.7)	0 (0.0)

OD: una vez al día; PRN: a demanda; EAET: evento adverso emergido del tratamiento.

Todos los valores corresponden a n (%). Es factible que los pacientes hayan reportado más de un EAET. Se reportan los EAETs de la población que recibió el tratamiento en cualquier etapa dada. No se reportan los EAETs de n=5 pacientes del grupo de sildenafil PRN, n=3 del grupo de tadalafil PRN y n=9 del grupo de tadalafil OD que suspendieron el estudio antes de recibir el fármaco en análisis debido al diseño cruzado.

sildenafil PRN, en esta subpoblación de hombres mexicanos. También se observó que las diferencias en los cambios de los puntajes de los dominios de “preocupación por el tiempo” y “espontaneidad” resultaron significativas con tadalafil OD y PRN en comparación con sildenafil PRN. Dichos resultados son consistentes con reportes previos que mostraron una superior mejoría en los puntajes de los dominios de PAIRS en los pacientes que recibieron tadalafil PRN frente a aquellos que recibieron sildenafil PRN²².

Las comparaciones de las mejorías en los puntajes de los dominios de “preocupación por el tiempo” y “espontaneidad” entre los grupos terapéuticos de tadalafil OD y tadalafil PRN no fueron estadísticamente significativas en el presente análisis, en tanto que dichas comparaciones favorecieron a tadalafil OD sobre tadalafil PRN en la población total del estudio. Ello pudiera explicarse por el reducido número de pacientes del subconjunto mexicano, lo cual pudo haber reducido la precisión de la estimación sin dar margen a un resultado significativo. Destaca que la media de la diferencia por MC en el efecto terapéutico entre los 2 grupos haya sido similar tanto en la población total como en el subconjunto mexicano (-0.11 y -0.12, respectivamente), aunque el valor del EE para este último duplicó el de la primera.

Los resultados generales de la evaluación por SEAR entre los grupos terapéuticos fueron similares en el subconjunto mexicano y la población del estudio principal, aunque las diferencias en la mejoría resultaron estadísticamente significativas entre tadalafil PRN vs. sildenafil PRN ($p=0.021$) en el subconjunto mexicano, no así en la población del estudio principal.

Las comparaciones de las diferencias entre los grupos terapéuticos por lo que se refiere al dominio de “confianza” de la evaluación con SEAR no alcanzaron significancia estadística, como se observa con los puntajes del dominio de “autoconfianza sexual” de PAIRS. Las diferencias en dichos resultados con PAIRS y SEAR podrían explicarse por la manera en la que las mencionadas escalas evalúan la confianza. El cuestionario SEAR incluye un dominio de “confianza” general con subescalas relacionadas con la “autoestima” y la “relación en general”, en tanto que PAIRS evalúa la “autoconfianza sexual”; en consecuencia, los 2 instrumentos evalúan diferentes aspectos de la confianza.

Puesto que una eficacia inadecuada podría afectar los resultados clínicos psicosociales, en este estudio se utilizó la dosis máxima autorizada de cada tratamiento a fin de reducir al mínimo el papel de la eficacia sobre los resultados clínicos psicosociales evaluados. Los cambios en los puntajes del dominio IIEF-EF fueron consistentes con hallazgos previos^{23,24}, aunque no se notaron diferencias estadísticamente significativas en las mejorías en los puntajes del dominio IIEF-EF entre ninguno de los 3 grupos terapéuticos. En la población completa del estudio, las reducidas diferencias numéricas en los puntajes del dominio de “función eréctil” (< 1 punto) entre los 3 regímenes fueron estadísticamente significativas, aunque es factible que las diferencias no hayan tenido significancia clínica.

Las diferencias terapéuticas en la mejoría en el puntaje en EDITS resultaron significativas con tadalafil PRN vs. sildenafil PRN ($p=0.002$), aunque no con tadalafil OD vs. sildenafil PRN ni con tadalafil OD vs. tadalafil PRN en el subconjunto mexicano. En términos generales, dichos resultados son similares a los observados en la población del estudio principal, con excepción de tadalafil OD vs. tadalafil PRN, los cuales fueron marginalmente insignificantes ($p=0.053$) en el subconjunto mexicano, pero significativos ($p=0.003$) en la población entera. Una vez más, ello pudiera explicarse por el reducido tamaño de la muestra en el presente análisis, arrojando un mayor EE e imposibilitando un resultado significativo. Un estudio observacional que comparó la satisfacción con el tratamiento con base en EDITS en los pacientes que tomaron tadalafil PRN vs. aquellos que tomaron sildenafil PRN, notó que los puntajes fueron significativamente más elevados desde el punto de vista estadístico en los pacientes que tomaron su tratamiento preferido (tadalafil o sildenafil). La similitud de los puntajes en EDITS en los grupos terapéuticos de este estudio podría indicar que EDITS constituye un indicador más relevante de la función eréctil que los resultados clínicos psicosociales²⁵.

En la población total del estudio, la “frecuencia de erecciones matutinas” medida por la proporción de días durante el periodo de tratamiento, resultó más elevada tras la terapia con OD, la cual resultó significativamente superior a tadalafil PRN y sildenafil PRN. Aunque el mencionado criterio de valoración exploratorio no se analizó en el subconjunto mexicano debido al limitado número de sujetos, en un

estudio previo se observó un incremento significativo en el tiempo transcurrido entre la administración y el primer intento sexual entre hombres latinoamericanos que cambiaron de sildenafil PRN a tadalafil²⁶. Aunque los hombres latinoamericanos fueron analizados como un grupo de población única en dicho estudio, el hallazgo sugiere que también es factible que los hombres mexicanos (quienes comprendieron alrededor del 30% de la población latinoamericana en el mencionado estudio), utilicen el amplio espectro más allá de 4 horas para efectuar el primer intento sexual, y así podrían beneficiarse con la terapia de tadalafil OD. Los datos limitados disponibles de los hombres mexicanos en específico también destacan la necesidad de contar con estudios adicionales a fin de comprender mejor las preferencias y patrones de comportamiento específicos de la población, lo cual contribuirá a mejorar el tratamiento de la disfunción eréctil en los hombres mexicanos.

El perfil de tolerabilidad de tadalafil OD resultó similar al reportado con anterioridad^{19,27}. Los 3 tratamientos fueron bien tolerados con pocas incidencias de EAS y EAET. La inferior incidencia en el presente estudio de EAET frecuentemente observados con la terapia con inhibidores de PDE-5, podría explicarse por el hecho de que los pacientes admitidos eran usuarios experimentados de inhibidores de PDE-5, excluyendo así a aquellos que podrían haber suspendido la terapia por cuestiones de tolerabilidad.

Cerca de la mitad de los pacientes a quienes se les receta un inhibidor de PDE-5, suspenden su terapia a pesar del restablecimiento efectivo de la función eréctil^{1,28}; en consecuencia, es factible que los motivos de la suspensión vayan más allá de las cuestiones de falta de eficacia o tolerabilidad, lo cual acentúa la importancia de entender los aspectos psicosociales de la disfunción eréctil y el tratamiento con inhibidores de PDE-5.

En resumen, el resultado clínico principal y la mayoría de los parámetros de los resultados clínicos secundarios en el subconjunto mexicano que nos ocupa fueron similares a los observados en la población del estudio principal¹⁵. Se observó que la interacción de tratamiento-por-país resultó significativa en los dominios de “autoconfianza sexual” y “preocupación por el tiempo” de PAIRS, y en el dominio de “relación sexual” y puntaje total de SEAR. Las diferencias culturales u otras variaciones desconocidas podrían explicar más ampliamente las diferencias observadas en algunos de los parámetros de los resultados clínicos secundarios en los pacientes mexicanos, comparados con la población total de pacientes de este estudio realizado en múltiples países.

Fortalezas y limitaciones

Para el presente estudio se eligió un diseño cruzado -vs. el diseño con asignación aleatoria y grupos paralelos, más tradicional-, debido a que existe mucho menos variación intrapaciente que entre los pacientes, lo cual permitió que se admitiera a menos sujetos²⁹. Además, los pacientes sirvieron como sus propios controles durante la estimación del efecto terapéutico, mejorando la confiabilidad de las comparaciones terapéuticas. Los autores consideramos que el uso de los inhibidores de PDE-5 orales prescritos más frecuentemente²² como comparadores fue apropiado. Asimismo, confiamos en que el diseño resultó adecuado para el estudio de una enfermedad crónica como la disfunción

eréctil, comúnmente asociada con comorbilidades como la depresión, la hipertensión y la diabetes.

Por tratarse de un análisis *post hoc*, retrospectivo de subgrupos, las limitaciones incluyeron un potencial sesgo en la selección y un reducido tamaño de muestra, y no se efectuó ningún ajuste respecto a la multiplicidad de análisis. Además, aunque se trata de algo característico de los estudios de disfunción eréctil, todos los criterios de valoración del presente estudio fueron resultados clínicos reportados por el paciente. En el presente estudio, los pacientes tratados con tadalafil o sildenafil PRN ingirieron un promedio de 3 tomas de la terapia por semana (y 7 tomas de terapia por semana en el caso de tadalafil OD), lo cual podría ser superior a la frecuencia de inhibidores de PDE-5 PRN utilizados por los pacientes en la vida real. Tomando en cuenta que este estudio incluyó únicamente a pacientes mexicanos con uso previo de inhibidores de PDE-5, es factible que los resultados solamente sean relevantes para la mencionada población específica con disfunción eréctil. Se requieren otros estudios prospectivos de hombres mexicanos con disfunción eréctil, a fin de confirmar los resultados del presente análisis.

Conclusiones

Los hombres mexicanos con disfunción eréctil exhibieron una mejoría significativamente superior desde el punto de vista estadístico en la “autoconfianza sexual” cuando fueron tratados con tadalafil OD comparado con sildenafil PRN; las diferencias en la mejoría en la “autoconfianza sexual” no fueron significativas con tadalafil OD comparado con tadalafil PRN. Las mejorías en los puntajes de los dominios de “preocupación por el tiempo” y “espontaneidad” también resultaron significativamente superiores desde el punto de vista estadístico con tadalafil OD y tadalafil PRN, en comparación con sildenafil PRN.

Los cambios en los puntajes en los dominios de SEAR, IIEF-EF y EDITS entre la basal y el punto final fueron similares en todos los grupos terapéuticos, entre los hombres mexicanos. Los eventos adversos reportados en el presente estudio fueron consistentes con los eventos reportados en estudios anteriores de inhibidores de PDE-5. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que los hombres mexicanos experimenten superiores incrementos en la “autoconfianza sexual” y menos “preocupación por el tiempo” de la relación sexual cuando toman tadalafil OD o tadalafil PRN, en comparación con sildenafil PRN.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

1. Althof SE. Quality of life and erectile dysfunction. *Urology* 2002;59:803-810.

2. Nicolosi A, Moreira ED Jr., Villa M, et al. A population study of the association between sexual function, sexual satisfaction and depressive symptoms in men. *J Affect Disord* 2004;82:235-243.
3. Sommer F, Engelmann U. Future options for combination therapy in the management of erectile dysfunction in older men. *Drugs Aging* 2004;21(9):555-564.
4. Ugarte F, Barroso J. Prevalencia de disfunción erectil en México y factores de riesgo asociados. *Rev Mex Urol* 2001;61(2):63-76.
5. Ahn TY, Park JK, Lee SW, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Korean men: results of an epidemiological study. *J Sex Med* 2007;4:1269-1276.
6. Nicolosi A, Moreira ED Jr., Shirai M, et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology* 2003;61:201-206.
7. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr Med Res Opin* 2004;20(5):607-617.
8. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):524-540.
9. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: unmet needs. *Curr Pharm Des* 2009;15(30):3476-3485.
10. Consultado en mayo de 2014. http://www.pfizer.com/files/products/uspi_viagra.pdf
11. Consultado en mayo de 2014. <http://www.univgraph.com/bayer/inserts/levitra.pdf>
12. Consultado en mayo de 2014. <http://pi.lilly.com/us/cialis-pi.pdf>
13. Swindle RW, Cameron AE, Lockhart DC, et al. The psychological and interpersonal relationship scales: assessing psychological and relationship outcomes associated with erectile dysfunction and its treatment. *Arch Sex Behav* 2004;33(1):19-30.
14. Althof SE. When an erection alone is not enough: biopsychosocial obstacles to lovemaking. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 1):S99-S104.
15. Rubio-Aurioles E, Porst H, Kim ED, et al. A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following Tadalafil once a day vs. Tadalafil or Sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2012;9(5):1418-1429.
16. Cappelleri JC, Althof SE, Siegel RL, et al. Development and validation of the Self-Esteem And Relationship (SEAR) questionnaire in erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004;16(1):30-38.
17. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-830.
18. Althof SE, Corty EW, Levine SB, et al. EDITS: development of questionnaires for evaluating satisfaction with treatments for erectile dysfunction. *Urology* 1999;53(4):793-799.
19. Porst H, Giuliano F, Glina S, 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(2):351-359.
20. Carson CC, Rajfer J, Eardley I, et al. The efficacy and safety of Tadalafil: an update. *BJU Int* 2004;93(9):1276-1281.
21. Rubio-Aurioles E, Casabe A, Torres LO, et al. Efficacy and safety of Tadalafil in the treatment of Latin American men with erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Sex Med* 2008;5:1965-1976.
22. Dean J, Hackett GI, Gentile V, et al. Psychosocial outcomes and drug attributes affecting treatment choice in men receiving Sildenafil citrate and Tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *J Sex Med* 2006;3(4):650-661.
23. Berner MM, Kriston L, Harms A. Efficacy of PDE-5-inhibitors for erectile dysfunction. A comparative meta-analysis of fixed-dose regimen randomized controlled trials administering the International Index of Erectile Function in broad-spectrum populations. *Int J Impot Res* 2006;18:229-235.
24. Eardley I, Mirone V, Montorsi F, et al. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing Sildenafil citrate and Tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int* 2005;96:1323-1332.
25. Brock G, Chan J, Carrier S, et al. The treatment of erectile dysfunction study: Focus on treatment satisfaction of patients and partners. *BJU Int* 2007;99:376-382.
26. Rubio-Aurioles E, Glina S, Abdo CH, et al. Timing of dose relative to sexual intercourse attempt in previous Sildenafil citrate users treated with Tadalafil: a geographical comparison from a single arm, open-label study. *J Sex Med* 2009;6:2836-2850.
27. Rubio-Aurioles E, Kim ED, Rosen RC, et al. Impact on erectile function and sexual quality of life of couples: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Tadalafil taken once daily. *J Sex Med* 2009;6:1314-1323.
28. Son H, Park K, Kim SW, et al. Reasons for discontinuation of Sildenafil citrate after successful restoration of erectile function. *Asian J Androl* 2004;6:117-120.
29. Senn S. Cross-over trials in clinical research (2nd edition). Hoboken (NJ): John Wiley & Sons Inc.; 2002. p. 368.