

Colección

Trabajos Clave

Serie

Disfunción Eréctil (III)

Tadalafilo

Tadalafilo y Función Eréctil luego de la Prostatectomía Radical

*San Raffaele University, Milán, Italia; University of Western Ontario, Londres, Canadá;
Bad Homburg, Alemania*

European Urology
65(3):587-596, 2014



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Tadalafilo y Función Eréctil luego de la Prostatectomía Radical

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Effects of Tadalafil Treatment on Erectile Function Recovery Following Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy: A Randomised Placebo-Controlled Study (REACTT)

de

Montorsi F, Brock G, Büttner H y colaboradores

integrantes de

San Raffaele University, Milán, Italia; University of Western Ontario, Londres, Canadá y otros centros participantes.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

European Urology

65(3):587-596, 2014

En los pacientes sometidos a prostatectomía radical con preservación nerviosa bilateral, que refieren disfunción eréctil posterior a la cirugía, el tratamiento diario, iniciado precozmente, contribuiría en el mantenimiento de la integridad del tejido cavernoso a largo plazo y en la recuperación de la función eréctil.

Introducción

La prostatectomía radical con preservación nerviosa (PRPN) es un tratamiento habitual en los pacientes con cáncer de próstata (CP) localizado, con una expectativa de vida de 10 años o más. A pesar de las mejoras en las técnicas quirúrgicas, la disfunción eréctil (DE) aún es una complicación frecuente de la PRPN.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) son eficaces y seguros en los pacientes con DE secundaria a la PRPN; sin embargo, su eficacia suele ser inferior en comparación con la obtenida en los pacientes con DE de otras etiologías. El momento óptimo para el inicio del tratamiento con inhibidores de la PDE-5, en los pacientes sometidos a PRPN, todavía no se ha establecido.

Hasta la fecha del presente estudio (marzo 2014), las consecuencias de la utilización temprana de estos fármacos luego de la PRPN habían sido evaluadas en 3 trabajos clínicos, aleatorizados y controlados. En un estudio, la administración nocturna de sildenafil durante 36 semanas, desde la cuarta semana posterior a la cirugía, se asoció con el incremento sustancial del índice de recuperación de las erecciones espontáneas. En otro trabajo, el tratamiento con vardenafil a demanda durante 9 meses, iniciado en el transcurso de las 2 semanas posteriores a la PRPN, fue eficaz; sin embargo, no se asoció con cambios importantes en la función eréctil (FE) en el período final, libre de tratamiento. Por último, en otra investigación, el uso de avanafil a demanda, durante 3 meses, en dosis de 100 mg o 200 mg, mejoró la FE asistida con fármacos luego de la prostatectomía; sin embargo, no se asoció con beneficios sobre la FE no asistida.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos del tratamiento precoz con tadalafilo (un inhibidor de la PDE-5 de acción prolongada), administrado una vez por día o a demanda, sobre la FE asistida y no asistida en hombres que presentaron DE luego de la PRPN.

Pacientes y métodos

Los pacientes, provenientes de 50 centros de 9 países de Europa y Canadá, fueron incluidos entre 2009 y 2011. Se incluyeron hombres de menos de 68 años al momento de la cirugía por CP localizado (cT1c-T2c), sin antecedentes de DE. Fue requisito que los pacientes presentaran, al momento de la inclusión (6 semanas o menos antes de la PRPN), un puntaje de 22 o más alto en el *International Index of Erectile Function-Erectile Function* (IIEF-EF). Además, los pacientes debían tener niveles de antígeno prostático específico (APE) por debajo de 10 ng/ml, un puntaje de Gleason de 7 o menos y no presentar enfermedad

cardiovascular, hipertensión arterial no controlada, diabetes o trastornos endocrinológicos. El puntaje en el *Nerve Sparing Score* (NSS), después de la PRPN bilateral, debía ser de 4 o menos. Los pacientes debían referir 3 puntos o menos en el *Residual Erection Function*.

El presente estudio en fase IV tuvo un diseño aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos y de tres ramas; abarcó un período inicial de rastreo (durante el cual se realizó la intervención), 9 meses de tratamiento a doble ciego, controlado con placebo, un período de 6 semanas libre de terapia y una fase abierta de tratamiento, de 3 meses de duración. Los controles se llevaron a cabo al inicio (en el transcurso de las 6 semanas posteriores a la PRPN) y a los 9 meses (al final de la fase de tratamiento a doble ciego), a los 10.5 meses (al final de la fase libre de terapia, criterio principal de valoración) y a los 13.5 meses (al final de la fase abierta de terapia). Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria al tratamiento con tadalafilo una vez por día en dosis de 5 mg (T5), a tadalafilo a demanda en dosis de 20 mg (T20) o a placebo. En el segundo grupo, los pacientes pudieron utilizar tadalafilo hasta tres veces por semana, pero no más de una dosis por día. Durante la fase final abierta de terapia, todos los participantes recibieron 5 mg diarios de tadalafilo.

El criterio principal de valoración fue la eficacia del tratamiento con T5 y T20, respecto del placebo, durante 9 meses, en términos de las mejoras de la FE no asistida, es decir, el porcentaje de pacientes que alcanzó un puntaje de 22 o más alto en el IIEF-EF después del período de 6 semanas libre de tratamiento. Los cambios en el puntaje del IIEF-EF, las respuestas positivas en el *Sexual Encounter Profile* (SEP) y las modificaciones en la longitud del pene sin erección fueron criterios secundarios de valoración. En el análisis post hoc se analizaron las diferencias mínimas clínicamente relevantes (DMCR), definidas en presencia de cambios en las respuestas, superiores a 4 puntos en el IIEF-EF y al 23% en la tercera pregunta del SEP (SEP-3). Se tuvieron en cuenta los efectos adversos y los niveles del APE.

En la asignación al tratamiento se consideraron la edad y el país; los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar, es decir, en todos los pacientes aleatorizados que contaban con datos basales y, al menos, para una valoración posterior a la inicial. Mediante modelos de regresión logística se estimaron los *odds ratios* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El porcentaje de pacientes que logró un puntaje de 22 o más alto en el IIEF-EF al final de las dos últimas fases y la proporción de pacientes con respuestas positi-

vas en el SEP se analizaron con modelos de efectos mixtos para mediciones repetidas. Las respuestas en la SEP-3 se evaluaron con modelos de covarianza (ANCOVA). Los índices de efectos adversos en el contexto del tratamiento se analizaron con pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel.

Resultados

Un total de 423 pacientes fue asignado a la fase de tratamiento a doble ciego: 139 sujetos (32.9%) fueron tratados con T5, 143 (33.8%) fueron asignados a T20 y 141 (33.3%) recibieron placebo. El 29.5%, 21.7% y 25.5% de los pacientes, respectivamente, interrumpieron el protocolo de manera prematura; en el 19.4% de los casos, por efectos adversos.

Los análisis de eficacia y seguridad incluyeron a 139 pacientes asignados a T5, 142 participantes del grupo de T20 y 141 sujetos que recibieron placebo. Las características basales fueron semejantes en los tres grupos. La edad promedio de los participantes fue de 57.9 años.

Al final de la fase de terapia a doble ciego (mes 9), el porcentaje de pacientes con un puntaje de 22 o más alto en el IIEF-EF fue significativamente superior en el grupo de T5, respecto del grupo placebo (OR: 2.2; IC 95%: 1.2 a 4.0; $p = 0.016$); en cambio, no se observaron diferencias importantes entre el grupo de T20 y placebo (OR: 1.5; IC 95%: 0.8 a 2.9; $p = 0.210$). Al final de las 6 semanas libres de terapia (mes 10.5; criterio principal de valoración), ninguna de las comparaciones entre los grupos de tratamiento activo y el grupo placebo alcanzó significado estadístico (T5 respecto de placebo, OR: 1.1; IC 95%: 0.6 a 2.1, $p = 0.675$; T20, en comparación con el grupo placebo, OR: 0.9; IC 95%: 0.5 a 1.7, $p = 0.704$).

Luego de transcurridos otros 3 meses de terapia abierta con tadalafilo (mes 13.5; todos los participantes), el porcentaje de pacientes con 22 puntos o más en el IIEF-EF aumentó en los tres grupos, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento activo y el grupo control (T5 respecto de placebo, OR: 1.3; IC 95%: 0.8 a 2.3, $p = 0.273$; T20 respecto del grupo placebo, OR: 1.4, IC 95%: 0.8 a 2.3, $p = 0.259$). En el mes 10.5 se comprobó un efecto significativo a favor de los sujetos más jóvenes (menos de 61 años, respecto de pacientes de 61 a 68 años, OR: 1.92; IC 95%: 1.11 a 3.33, $p = 0.020$).

Al final de la fase de terapia a doble ciego, la media de los cuadrados mínimos (MCM) para las mejoras en los puntajes del IIEF-EF, respecto de los valores basales, superó significativamente las DMCR en los dos grupos de tratamiento activo, no así en el grupo placebo. El efecto del tratamiento, en comparación con el placebo, fue estadísticamente significativo para la terapia con T5 (T5 menos placebo, MCM = 2.8; IC 95%: 0.8 a 4.8; $p = 0.007$); sin embargo, la diferencia no se mantuvo luego de la fase libre de terapia. Durante la fase de tratamiento abierto, las MCM de los puntajes del IIEF-EF aumentaron nuevamente y superaron con amplitud las DMCR en los tres grupos.

Se comprobaron mejoras generales importantes en el porcentaje de pacientes con respuestas positivas en la SEP-1 y la SEP-2, en los grupos de tratamiento activo. En el grupo de T5, el porcentaje de respuestas positivas fue sustancialmente más alto respecto del grupo placebo, al final de la fase a doble ciego y después de la fase de terapia abierta. Para la SEP-3 se comprobó una diferencia significativa, respecto del placebo, sólo en el grupo de T5 (MCM: 33.7%, respecto de 21.6%; diferencia de la MCM: 12.1%, IC 95%: 2.0 a 22.2; $p = 0.019$). El porcentaje de pacientes con respuestas positivas en la SEP-3 superó sustancialmente las DMCR al final de la fase de terapia a doble ciego, sólo en el grupo de T5. No se registraron diferencias en este parámetro en la fase sin tratamiento. Al final de la fase abierta de terapia con tadalafilo una vez por día, el porcentaje de pa-

cientes con respuestas positivas en la SEP-3 fue del 52.4% en el grupo de T5, de 45.8% en el grupo de T20 y de 40.8% en el grupo placebo (diferencias no significativas). Sin embargo, el análisis *post hoc* mostró diferencias importantes entre el tratamiento con T5 y el placebo al final de la fase de terapia a doble ciego (33.9% y 19%; $p = 0.007$) y al final de la fase abierta de tratamiento (55.3%, en comparación con 37.8%; $p = 0.010$). Los resultados en el análisis de las respuestas positivas en la SEP-4 y la SEP-5 fueron similares a los registrados para la SEP-3.

Se comprobó una reducción significativamente inferior de la longitud del pene en el grupo de T5, respecto del grupo placebo, al final de la fase de terapia a doble ciego (MCM: 4.1 mm; IC 95%: 0.4 a 7.8; $p = 0.032$). En cambio, las diferencias entre el grupo de T20 y el grupo placebo no fueron significativas. El puntaje del NSS no afectó la pérdida de la longitud del pene.

El 39.6%, 43.7% y 35.5% de los pacientes de los grupos de T5, T20 y placebo, respectivamente, presentaron al menos un efecto adverso; en el mismo orden, el 2.2%, 2.8% y 7.8% refirieron efectos adversos graves. Un paciente tuvo un accidente cerebrovascular isquémico durante la fase final de tratamiento con tadalafilo; el efecto se consideró relacionado con el tratamiento. No más de 5 pacientes tuvieron niveles de APE iguales o superiores a 0.2 ng/ml luego del inicio del estudio.

Discusión

En el presente estudio se analizaron, por primera vez, los efectos del tratamiento temprano con tadalafilo sobre la FE, asistida con fármacos, o no, en pacientes sometidos a PRPN. El criterio principal de valoración no se logró, ya que la terapia precoz con tadalafilo no modificó la FE espontánea a los 10.5 meses de la intervención. Posiblemente, añaden los expertos, la fase de tratamiento a doble ciego fue demasiado breve, en términos de la recuperación óptima de la FE.

Conclusiones

En los pacientes que refieren DE luego de la PRPN, las mejoras en el IIEF-EF y el aumento del porcentaje de pacientes con respuestas positivas en la SEP-3 (relación sexual exitosa), observados durante los 9 meses de tratamiento con tadalafilo, en dosis de 5 mg por día, no persistieron después de 6 semanas libres de terapia.

Si bien el criterio principal de valoración no se alcanzó, los resultados sugieren que la administración de tadalafilo una vez por día es más eficaz sobre la FE asistida por fármacos en los varones con DE posterior a la PRPN, en comparación con el placebo. Aunque las mejoras en el IIEF-EF durante la fase de terapia a doble ciego superaron ampliamente las DMCR en los dos grupos de tratamiento activo, sólo la administración de tadalafilo una vez por día superó la DMCR para la SEP-3. Asimismo, el tratamiento continuo con 5 mg diarios de tadalafilo preservó la longitud del pene. Los resultados en conjunto sugieren que el uso diario de tadalafilo podría contribuir en el mantenimiento de la integridad del tejido cavernoso a largo plazo y en la recuperación de la FE, luego de la prostatectomía.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siic.salud.com/dato/resic.php/149739