

REVISIÓN

Nueva formulación bucodispersable de vardenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil

Pedro Ramón Gutiérrez Hernández

Servicio de Urología. Hospital Universitario de Canarias. Centro de Estudios Sexológicos (CESEX). Universidad de La Laguna. San Cristóbal de La Laguna. Tenerife. España.

Aceptado para su publicación el 25 de enero de 2011.

PALABRAS CLAVE

Disfunción eréctil.
Tratamiento.
Vardenafilo.
Formulación
bucodispersable.

Resumen

La disfunción eréctil (DE) es un problema muy frecuente en el hombre, relacionado con la edad y la presencia de comorbilidades, que supone una importante causa de angustia y de estrés, y que tiene un importante impacto sobre su calidad de vida y la de su pareja.

Pese al indudable avance que ha supuesto la incorporación de los iPDE-5 al tratamiento de la DE, aún queda por abordar un importante reto: tener en cuenta las necesidades y las preferencias de los pacientes, de forma que el tratamiento pueda ajustarse en lo posible a ellas y facilitar el mantenimiento de la espontaneidad. Vardenafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (iPDE-5) altamente selectivo para el tratamiento de la DE, ha demostrado ser seguro y eficaz en una gran variedad de pacientes con diversas etiologías y gravedad de la DE, incluso en pacientes difíciles de tratar, como los pacientes sometidos a prostatectomía radical y los diabéticos. La nueva formulación de vardenafilo bucodispersable, comercializado en una dosis única de 10 mg en empaques de 4 tabletas y administrado a demanda, no necesita agua para su administración y puede tomarse en cualquier lugar y en cualquier momento, facilitando así recuperar la función eréctil de una manera más natural y espontánea en los pacientes que necesitan resolver el problema de una manera más cómoda y discreta.

El perfil farmacocinético de vardenafilo bucodispersable es muy similar al de los comprimidos recubiertos, con una mayor biodisponibilidad (el 27% más en < 65 años). Los resultados de estudios de eficacia son similares a los obtenidos con la formulación de comprimidos recubiertos de 10 mg en estudios de diseño parecido y con una tipología similar de pacientes, con una superioridad significativa frente a placebo. Vardenafilo bucodispersable ha mostrado tolerarse bien, con una incidencia y tipo de efectos adversos relacionados con el tratamiento que fueron compatibles al perfil de seguridad de la formulación en comprimidos recubiertos.

© 2011 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: prguti@ull.es

KEYWORDS

Erectile dysfunction.
Treatment.
Vardenafil.
Orodispersible formulation.

A new orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction**Abstract**

Erectile dysfunction (ED) is a very common problem in men that is related to age and the presence of comorbidities. ED causes a considerable amount of stress and has a significant impact on his and his partner's quality of life.

Despite the unquestionable advances made by the incorporation of iPDE-5 to the treatment of ED, an important challenge still lies ahead: the needs and preferences of the patient must be taken into account in a way that treatment can be adjusted as much as possible to these preferences, hence preserving and favouring the maintenance of spontaneity. Vardenafil, a highly selective iPDE-5 for the treatment of ED, has been shown to be safe and effective in a wide range of patients with different aetiologies and severity of ED, even in hard to treat patients who have had a radical prostatectomy and in diabetic patients. The new formulation of vardenafil orodispersible tablets ODT, marketed in one single 10 mg dose and taken as needed, does not need water to be administered and can be taken at any time anywhere, thus facilitating recovery of erectile function in a natural and spontaneous manner in those patients that need to resolve the problem convenient and privately.

The pharmacokinetic profile of vardenafil ODT is very similar to that of the coated pills, with greater bioavailability. Results from efficacy studies are similar to those obtained with the 10 mg coated pill formulation in studies with a similar design and similar patient typology, with a significant superiority over placebo. Vardenafil ODT has been shown to be well-tolerated, with an incidence and type of treatment-related side effects that were compatible with the safety profile of the film-coated tablets.

© 2011 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Adentrándonos en el problema

La disfunción eréctil (DE) es un problema muy frecuente en el hombre que supone una importante causa de angustia y de estrés además del importante impacto en su calidad de vida. Influye también de manera importante en su pareja, ya que afecta de gran manera en la calidad y satisfacción de su vida sexual una vez el hombre haya desarrollado DE^{1,2}.

Las causas de la DE se han clasificado en 3 categorías: psicológicas, orgánicas y mixtas³. Las orgánicas incluyen las hormonales, las neurológicas y las vasculares, y suelen estar implicadas en la gran mayoría de los casos de DE⁴.

Por otro lado, y con los datos actualmente disponibles, a la DE se la considera signo de vasculopatía, pues comparte con ésta tanto su mecanismo fisiopatológico principal (la disfunción endotelial) como sus factores de riesgo. Es fácil de entender que esta patología afecte antes a los vasos de menor calibre (p. ej., los vasos de los cuerpos cavernosos del pene) que a los de mayor (p. ej., arterias coronarias). De ahí que la DE se haya considerado como signo de alarma precoz, o centinela, de la presencia de aterosclerosis. González-Juanatey et al⁵ han demostrado, recientemente, que la DE puede preceder a las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular en hasta 5 años.

Cada día resulta más evidente que la DE coexiste muchas veces con la presencia de hipertensión arterial, tabaquismo,

hiperlipidemia, diabetes mellitus, entre otras². Incluso, la DE se ha considerado además como un síntoma asociado al síndrome de déficit de testosterona, por el papel que tiene esta hormona en la fisiología de la erección, recomendándose, en algunos de estos pacientes, el uso conjunto de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE-5) y testosterona⁶.

La relación entre DE y comorbilidades está ampliamente documentada y es consistente en muchos estudios epidemiológicos. Así, Rosen et al⁷ encuentra que el 64% de los hombres diagnosticados de DE reportaron presentar alguna otra enfermedad como las ya arriba indicadas. En dicho estudio MALES I (Men's Attitudes to Life Events and Sexuality, phase I)⁷, una encuesta multinacional sobre salud y calidad de vida (realizada en 27.839 hombres de entre 20 y 75 años, de 8 países y de 3 continentes diferentes) en la que se evaluaron las actitudes y las experiencias acerca de un amplio rango de aspectos de la salud, con especial relevancia para la hombre, ha evidenciado que la prevalencia de comorbilidades en hombres con DE autorreferida es significativamente superior respecto a hombres que reportan no padecer DE ($p < 0,0001$): hipertensión (el 36 frente al 19%), angina o problemas cardíacos (el 17 frente al 7%), colesterol (el 29 frente al 16%), diabetes (el 14 frente al 4%) y depresión (el 25 frente al 13%). El estrés fue también identificado como un factor de riesgo, siendo la prevalencia de éste también superior en los pacientes con DE (el 72 frente al 51%).

En lo que se refiere a la prevalencia general de la DE, aunque los estudios epidemiológicos disponibles, tanto na-

cionales como internacionales, muestran cifras que varían considerablemente; se ha estimado que más de 150 millones de hombres en todo el mundo padecen esta patología⁸. La mayoría de estos estudios de prevalencia, basados en la comunidad, utilizan la definición sobre DE de la conferencia de consenso de 1993 del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (National Institutes of Health, NIH), que la precisa como “la incapacidad persistente para conseguir o mantener la suficiente rigidez del pene que permita una relación sexual satisfactoria”, sea ésta total, desigual o una simple tendencia a mantener erecciones breves⁹, actualizada en 2010 por Fugl-Meyer et al¹⁰.

En relación con la cantidad (tiempo) y calidad (rigidez) de la erección, hay un creciente interés en la importancia de la duración y el grado de la erección, para que ambos miembros de la pareja logren una experiencia sexual satisfactoria, ya que se ha asociado a un mayor placer y a una mejor calidad de vida sexual. Inclusive se ha podido demostrar que la duración de la erección que permite un coito satisfactorio puede considerarse como una nueva variable válida de eficacia en el tratamiento para la DE^{11,12}.

Edad y otros factores de riesgo relacionados con la disfunción eréctil

Otro de los factores que tienen también una influencia importante en los resultados de prevalencia de la DE, es el rango de edad de los participantes en estos estudios epidemiológicos. La edad es, sin duda, el factor de riesgo más importante, de forma que a partir de los 60 años la probabilidad de padecer DE es independiente de la presencia de comorbilidades como la diabetes, la hipertensión o las enfermedades coronarias¹³.

La relación proporcional entre la edad y la probabilidad de experimentar DE y su magnitud están ampliamente documentadas. Así, el estudio EDEM¹⁴ ha mostrado una relación aproximadamente lineal entre la edad y la prevalencia de DE, siendo en el grupo de entre 60 y 70 años cerca de 10 veces superior respecto al grupo de 25-39 años (el 32,24 frente al 3,92%, respectivamente, autorreportadas mediante la pregunta simple). También es importante resaltar la prevalencia en el grupo de edad de entre 50-59 años, un grupo en el que pese a que la prevalencia es la mitad respecto a la del grupo comprendido entre 60-70 años (el 15,9 frente al 32,24%) conforma un grupo más numeroso (2,76 frente a 2,11 millones, respectivamente, en el año 2010)¹⁵. Por otro lado, el estudio DEGAL muestra una prevalencia del 20% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 17,5-24,1) en el grupo de edad entre 40-64 años, y del 35,5% (IC del 95%, 31,4-39,6) en el grupo > 64 años¹⁶. En ambos estudios, la prevalencia global de la DE > 40 años se sitúa en el 26,4% para EDEM¹⁴ y el 25,2% para DEGAL¹⁶.

Sin embargo, otros estudios como el ya mencionado MALES I, y el Cologne Male Health Study, un estudio llevado a cabo en hombres de entre 30-80 años en Colonia (Alemania), reportan diferencias inferiores entre ambos grupos de edad. El primero muestra una prevalencia del 22% en el grupo 50-59 años frente al 30% en el grupo 60-69 años⁷, mientras que el segundo muestra una prevalencia del 34,4 y 53,9%, respectivamente¹⁷, una diferencia mucho mayor que la observada en nuestro país.

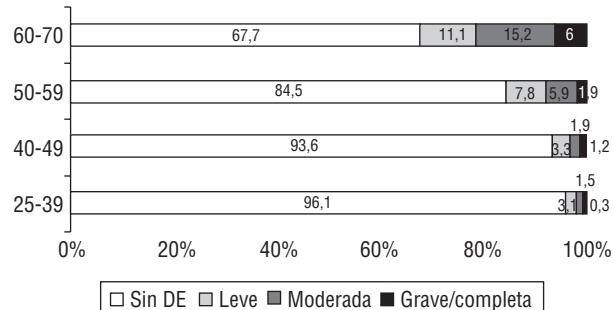


Figura 1 Prevalencia de la DE global y según su gravedad por grupos de edad. Tomada de Martín-Morales et al¹⁴.

La edad también tiene un efecto importante sobre la gravedad de la DE, según el estudio EDEM, en nuestro país la prevalencia de la DE grave/completa es 20 veces superior en el grupo entre 60 y 70 años respecto al de 25-39 años (el 6 frente al 0,3%) (fig. 1)¹⁴.

Siguiendo con los mencionados estudios epidemiológicos españoles y volviendo en lo que se refiere a las comorbilidades, según el estudio EDEM, en nuestro país la comorbilidad más fuertemente asociada a la DE es la diabetes (*odds ratio* ajustada con la edad de 4 valorado mediante la pregunta simple), seguido de las enfermedades pulmonares (3,11), la alergia (3,08), las enfermedades de la próstata (2,93), la enfermedad vascular periférica (2,63), el reumatismo (2,37), la hipercolesterolemia (1,63) y la hipertensión (1,58). La toma de medicamentos como los ansiolíticos y los somníferos mostraron también relación con la DE (2,78 y 4,27, respectivamente). Hábitos tóxicos como el consumo de tabaco (> 40 cigarros/día) y el abuso del alcohol (según cuestionario CAGE)¹⁸, cuya relación con la DE es controvertida, mostraron relación en este estudio (2,5 y 1,53, respectivamente)¹⁴. En el estudio DEGAL la comorbilidad más asociada a la DE fue la hipertensión (OR: 2,89). En este mismo estudio, los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria mostraron una prevalencia del 41,7% (IC del 95%, 17,1-21,5) frente a 19,5 (IC del 95%, 17-21,5) en pacientes sin antecedentes cardíacos. Se observó también significación estadística en cuanto a la prevalencia de DE y la existencia de 1, 2, 3 o más enfermedades ($p = 0,001$)¹⁶.

Preferencias en el tratamiento de la disfunción eréctil

Pese al indudable avance que ha supuesto la incorporación de los iPDE-5, aportando eficacia, seguridad y comodidad en el tratamiento de la DE, en esta patología, como en otras, es importante tener en cuenta las necesidades y preferencias de los pacientes, de forma que el tratamiento pueda ajustarse en lo posible a éstas y facilitar el mantenimiento de la espontaneidad. Varios estudios han demostrado la importancia de la formulación y de la comodidad de toma en la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, sea cual sea la patología¹⁹. Los comprimidos bucodispersables, que permiten una fácil deglución sin necesidad de líquido, así como una gran comodidad y flexibilidad en la toma, pueden ser administrados en cualquier momento y en

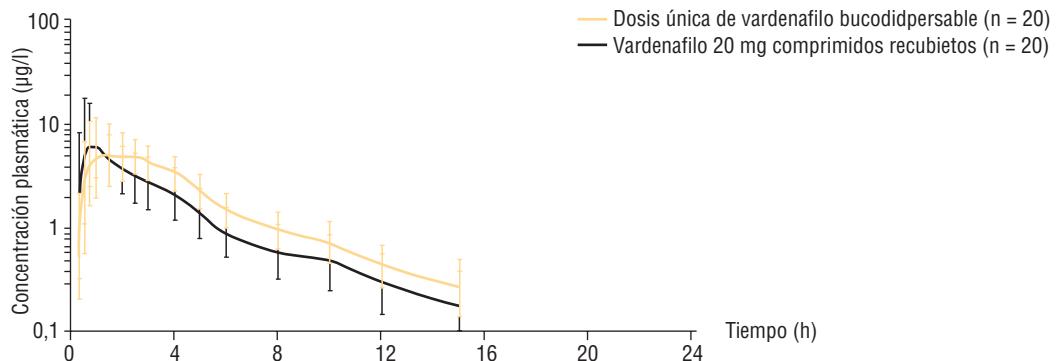


Figura 2 Concentración en plasma a lo largo del tiempo tras la administración única de vardenafilo 10 mg en comprimidos recubiertos o vardenafilo bucodispersable en pacientes < 65 años. Tomada de Wayne²² y de Bischoff²³.

cualquier lugar. Diversos trabajos demuestran la buena aceptación por parte de los pacientes²⁰ y como otras características juegan también un papel importante, en las preferencias de los pacientes, como son su sabor agradable y el diseño del envase¹⁹.

Nueva formulación vardenafilo bucodispersable

Una nueva formulación bucodispersable para el tratamiento de la disfunción eréctil

Vardenafilo, un iPDE-5 disponible en España desde 2003, ha demostrado su eficacia y seguridad tanto en estudios clínicos como en la vida real desde su lanzamiento, y es el primer iPDE-5 que, comercializado en una dosis única de 10 mg y administrado a demanda, está disponible en esta nueva formulación con los objetivos de aportar comodidad y de adaptarse a las necesidades y preferencias de los pacientes con DE²¹, facilitando así la compatibilidad con una experiencia sexual natural y espontánea.

Farmacocinética de vardenafilo bucodispersable

La farmacocinética de vardenafilo bucodispersable ha sido evaluada en 2 estudios fase I, así como en una subpoblación de pacientes del primer ensayo fase III, demostrando que, tanto en pacientes con DE como en individuos sanos, el perfil farmacocinético de vardenafilo es muy similar al de los comprimidos recubiertos. La figura 2 muestra la evolución de la concentración en plasma en función del tiempo de ambas formulaciones en pacientes < 65 años, donde se observa la similitud entre ambas curvas cuando se administra 1 dosis única de vardenafilo 10 mg en comprimidos recubiertos o vardenafilo bucodispersable. La rápida absorción de ambas formulaciones hace que las concentraciones clínicamente relevantes se alcancen mucho antes que el tiempo para alcanzar la concentración máxima^{22,23}.

Es importante resaltar en este punto, que hay estudios que demuestran que las tabletas de vardenafilo de 10 mg recubiertas presentan un inicio de acción estadísticamente superior ($p < 0,025$) en comparación a placebo a partir de los 10 min²⁴. La similitud entre ambas curvas es un indicati-

vo de que, al igual que los comprimidos recubiertos, la formulación bucodispersable puede tener un inicio de acción similar. A diferencia de los comprimidos recubiertos, vardenafilo bucodispersable muestra una mayor biodisponibilidad, tal y como lo refleja una ABC (área bajo la curva) superior ($> 20\%$ e incluso llegando a ser del 44%) (tabla 1), lo que puede ser debido a la absorción directa a través de la mucosa oral, evitando así el metabolismo de primer paso hepático. Se estima que aproximadamente 0,8 mg se absorberían en mucosa oral. Y, finalmente, también es de destacar que la biodisponibilidad de vardenafilo bucodispersable no se ve afectada por la ingesta de comida^{22,23}.

Eficacia de vardenafilo bucodispersable

La eficacia de vardenafilo bucodispersable 10 mg ha sido evaluada en el estudio pivotal POTENT I²⁵. Este estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo, fue llevado a cabo en 40 centros de 5 países europeos y de Sudáfrica. La población a estudio fueron 362 hombres con DE durante al menos 6 meses, de edad ≥ 18 años (fundamentalmente centrándose en aquellos < 65 años), aunque para poder analizar en profundidad la seguridad aproximadamente el 50% de cada grupo eran hombres ≥ 65 años, con una media de 69,7 en el grupo vardenafilo y 69,8 años en el grupo placebo, con una relación heterosexual estable durante al menos 6 meses, muy motivados para tratar su DE y que hubiesen hecho al menos 4 intentos de relación sexual en 4 días diferentes, de los que al menos 2 hubiesen fracasado. Los participantes tenían DE de etiología y gravedad variables y diversas comorbilidades. Un 81,6% de los pacientes en el grupo vardenafilo y un 76,5% en el grupo placebo habían tomado iPDE-5 con anterioridad. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, tras un período de 4 semanas sin recibir tratamiento, a tomar vardenafilo bucodispersable 10 mg a demanda ($n = 186$) o placebo ($n = 176$).

Las variables principales de eficacia fueron el cambio en la puntuación respecto al valor basal del dominio de función eréctil (EF-IIEF) del índice internacional de función eréctil (IIEF)²⁶, el éxito en la penetración vaginal valorado mediante la pregunta 2 del perfil del encuentro sexual (SEP 2: ¿fue capaz de introducir su pene en la vagina de su compañera?) y la duración de la erección suficientemente prolongada

Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos tras la administración única de vardenafilo 10 mg en comprimidos recubiertos o vardenafilo bucodispersable en pacientes < 65 años

Parámetro ^a	Vardenafilo bucodispersable	Vardenafilo comprimidos recubiertos 10 mg	Estimación puntual del ratio (bucodispersable/comprimido) (IC del 90%), % ^b
Hombres con DE < 65 años (n = 20)			
ABC (μ x h/l)	29,97/48,1	23,52/57,6	127,46 (117,88-137,82)
C _{máx} (μg/l)	7,187/52,9	8,167/75,2	88,00 (74,80-103,52)
t _{1/2} (h)	4,361/38,1	4,471/29,8	-
t _{max} (h) (media [rango], [h])	1,25 (0,75-2,50)	0,75 (0,50-1,50)	-

ABC: área bajo la curva frente a la curva temporal de cero a infinito tras una dosis (inicial) única; DE: disfunción eréctil; IC: intervalo de confianza.

^aLos valores se proporcionan como medias geométricas/% del coeficiente de variación, si no se especifica lo contrario.

^bMedia de cuadrados mínimos basada en el análisis de varianza (ANOVA).

Tomada de Wayne²² y de Bischoff²³.

como para completar la relación sexual, valorada mediante la pregunta 3 del mismo (SEP 3: ¿fue su erección lo suficientemente prolongada como para tener una relación sexual satisfactoria?)²⁷ en la semana 12 de tratamiento o en la última observación realizada.

Las variables secundarias evaluadas incluyeron el porcentaje de pacientes que logró un retorno a la normalidad de su función eréctil (EF-IIEF ≥ 26) en la última visita; el éxito de las respuestas a las preguntas 1, 4, 5 y 6 del SEP reportadas diariamente por los pacientes; las respuestas del paciente en la escala de satisfacción con el tratamiento²⁸, administrada en el momento basal y en la última visita, o al acabar prematuramente el tratamiento, y la respuesta a pregunta global de valoración (*global assessment question*, GAQ), que valora el porcentaje de respondedores, ¿ha mejorado sus erecciones el tratamiento que ha estado tomando durante las pasadas 4 semanas? (por favor, compárelas con las erecciones que tenía antes de participar en este estudio), administrada en la visita final o al acabar prematuramente el tratamiento²⁹.

El análisis de eficacia se realizó en las poblaciones ITT (del inglés *intent-to-treat population*), población por intención de tratar (n = 355), compuesta por los pacientes que tomaron al menos 1 dosis de la medicación y de los que se tenían datos en el momento basal y posterior mediante la última observación realizada, y PP (población por protocolo) (n = 311), consistente en los pacientes de la población ITT que completaron las 12 semanas de tratamiento sin haber alterado de forma importante el protocolo. En esta última sólo se analizaron las variables de evaluación primarias.

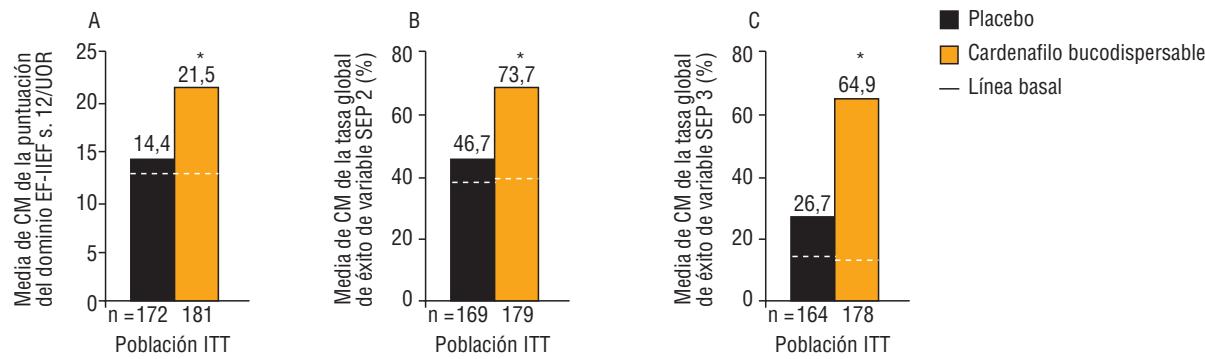
Un total de 32 participantes abandonaron prematuramente el estudio, 13 en el grupo vardenafilo bucodispersable (7%) y 19 en el grupo placebo (11%), siendo las principales causas la retirada del consentimiento (el 4 frente al 3%, respectivamente) y la insuficiencia de efecto terapéutico (el 1 frente al 5%, respectivamente).

Tras 12 semanas de tratamiento o en la última observación realizada, el incremento respecto al valor basal de la variable principal de eficacia EF-IIEF (con una media de mínimos cuadrados de 12,9, indicativa de DE moderada) en la

población ITT fue significativamente superior en el grupo tratado con vardenafilo bucodispersable que con placebo (21,5 frente a 14,4, respectivamente; p < 0,0001). La mejora de las tasas de éxito globales de las variables SEP 2 y 3 (media de los mínimos cuadrados) fue también estadísticamente significativa respecto a valor basal. En la variable SEP 2, el incremento fue de 73,7 frente al 40,4% en el grupo de vardenafilo, y del 46,7 frente al 38,8% en el grupo placebo, ambos respectivamente (p < 0,0001). En la variable SEP 3 el incremento fue del 64,9 frente al 13,6% en el grupo de vardenafilo y del 26,7 frente al 15,2% en el grupo placebo, ambos respectivamente (p < 0,0001) (fig. 3). Los resultados de eficacia obtenidos en la población PP fueron similares y en ambos casos independientes de la edad de los pacientes.

Vardenafilo bucodispersable también mostró superioridad estadística frente a placebo en el cambio de la puntuación respecto al valor basal en la semana 12/última, observación arrastrada de todas las variables secundarias analizadas como la tasa de éxito de las preguntas SEP 1, 5 y 6, y el porcentaje de pacientes que logró el retorno a la situación normal de la función eréctil (el 40% de los pacientes en el grupo vardenafilo bucodispersable frente al 12% en el grupo placebo), el resultado óptimo esperado del tratamiento de la DE. La satisfacción con el tratamiento quedó reflejada en el aumento de la puntuación en la variable SEP 4 (¿estaba Vd. satisfecho con la dureza de su erección?), en la escala de satisfacción con el tratamiento y en la GAC (el 72 frente al 26% con placebo), en todos p < 0,0001.

Estos resultados de eficacia son similares a los obtenidos en estudios con la formulación de comprimidos recubiertos de 10 mg. Uno de estos estudios fue llevado a cabo en 54 centros de Estados Unidos y Canadá, POTENT II, con un diseño y una población de pacientes similar al anterior, que incluyó un amplio rango de pacientes con DE, también de etiología y gravedad diversas (< 10% moderada y entre el 30 y el 45% grave en cada grupo de tratamiento), y con varias comorbilidades y factores de riesgo de padecerla³⁰. Este estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo comparó la eficacia de vardenafilo 5, 10 y 20 mg con la de placebo tras 26 sema-



CM: cuadrados mínimos; EF-IIEF: función eréctil del índice Internacional de Función Eréctil; S: semana; UOR: última observación relaizada; ITT: intención de tratar.
*p < 0,0001 para vardenafil bucodispersible respecto a placebo.

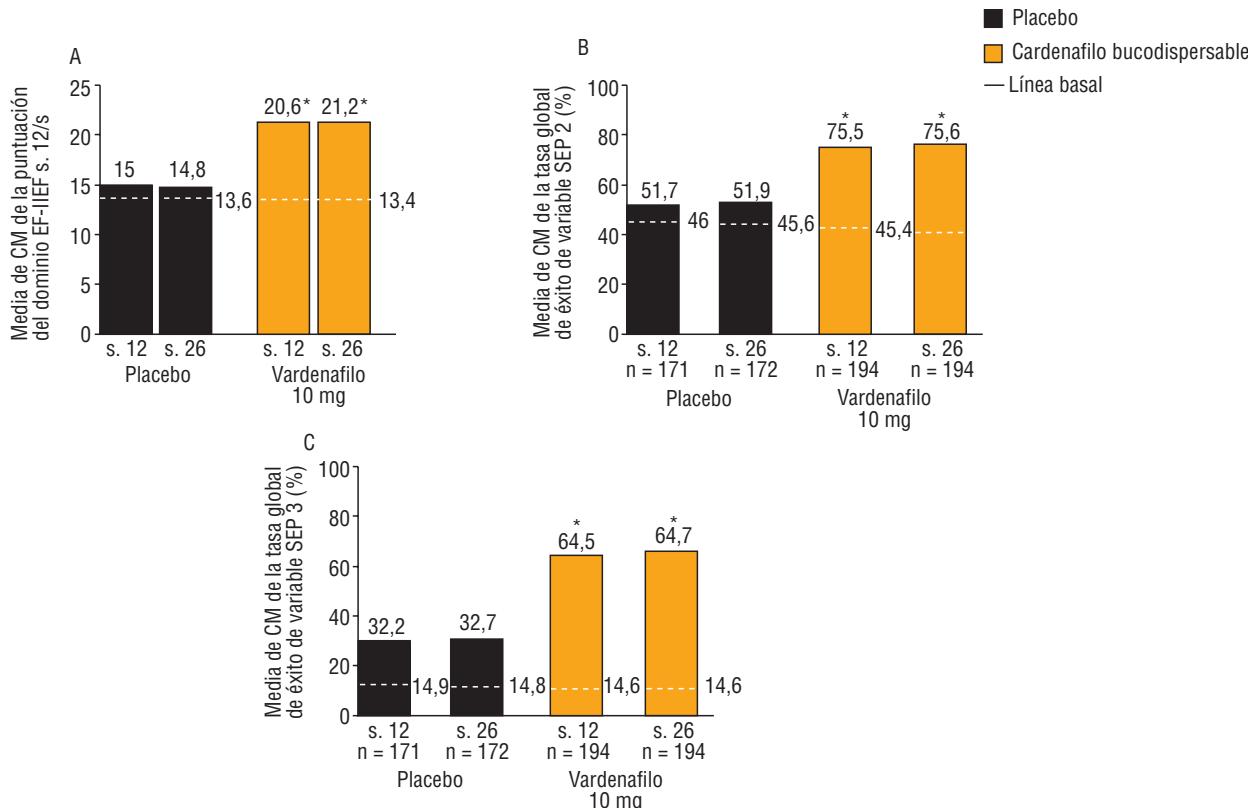
Figura 3 Media de cuadrados mínimos de las puntuaciones del dominio de función eréctil (EF-IIEF) en la semana 12 o en la última observación realizada, y de las tasas globales de éxito de las variables SEP 2 y 3 tras el tratamiento con vardenafil bucodispersible 10 mg o placebo (población ITT). Tomada de Sperling et al²⁵.

nas de tratamiento. Las variables principales y secundarias de eficacia fueron básicamente las mismas que en el estudio POTENT I. Las 3 variables principales de eficacia como las secundarias mostraron la superioridad de vardenafil 10 mg sobre placebo ($p < 0,0001$) (fig. 4) y son similares a los obtenidos con la formulación bucodispersible. Las variables secundarias de eficacia mostraron también la superioridad de

vardenafil 10 mg sobre placebo, que también son similares a las obtenidas con vardenafil bucodispersable.

Seguridad

Tanto vardenafil 10 mg en comprimidos recubiertos como la formulación bucodispersable fueron por lo general bien



CM: cuadrados mínimos; EF-IIEF: función eréctil del índice Internacional de Función Eréctil; S: semana; UOR: última observación realizada; ITT: intención de tratar.
*p < 0,0001.

Figura 4 Media de cuadrados mínimos de las puntuaciones del dominio de función eréctil (EF-IIEF) en las semanas 12 y 26 (o última observación realizada) y de las tasas globales de éxito de las variables SEP 2 y 3 tras el tratamiento con vardenafil 10 mg o placebo (población ITT). Tomada de Hellstrom et al³⁰.

Tabla 2 Frecuencia de los efectos adversos más habituales con vardenafilo 10 mg en comprimidos recubiertos y con la formulación bucodispersable

Efectos adversos más frecuentes	Incidencia (% frente a placebo)	
	Comprimidos recubiertos	Bucodispersable
Dolor de cabeza	22 frente a 4%	16,3 frente a 1,1%
Enrojecimiento cutáneo	10 frente a 0%	7,6 frente a 0%
Dispepsia	4 frente a < 1%	3,8 frente a 0%
Rinitis	14 frente a 5%	-10 mg en comprimidos

Datos aportados por Bayer Health Care, España.

tolerados, y los efectos adversos derivados del tratamiento fueron de intensidad leve-moderada^{25,30}. Los efectos adversos relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en ambos grupos tratados con vardenafilo que con placebo (el 33 frente al 7% con vardenafilo comprimidos recubiertos y el 28,3 frente al 9,2% con vardenafilo bucodispersable). Los efectos adversos más frecuentes en ambas presentaciones fueron los habituales en el tratamiento con iPDE-5^{31,32}, siendo éstos, en comparación con placebo: dolor de cabeza (el 22 frente al 4% con vardenafilo comprimidos recubiertos y el 16,3 frente al 1,1% con vardenafilo bucodispersable), enrojecimiento cutáneo (el 10 frente al 0% y el 7,6 frente al 0%, respectivamente) y dispepsia (el 4 frente al < 1% y el 3,8 frente al 0%, respectivamente). El tratamiento con vardenafilo 10 mg en comprimidos recubiertos también aumentó la incidencia de rinitis (el 14 frente al 5%). La incidencia de efectos adversos graves con vardenafilo 10 mg en comprimidos recubiertos fue similar a placebo (el 3 frente al 5%) y a esta dosis los abandonos por efectos adversos fueron infrecuentes (el 3,4 frente al 2,03% con placebo), como lo fue también con vardenafilo bucodispersable (el 1 frente al 0% con placebo) (tabla 2).

En ninguno de los estudios se observaron diferencias relevantes respecto al valor basal relacionadas con el tratamiento con vardenafilo en los valores de laboratorio clínicos, en los signos vitales (cambios en los valores medios de ritmo cardíaco, presión arterial sistólica/diastólica) o en el electrocardiograma (cambios en el ritmo cardíaco, intervalos PR y QRS o prolongación del intervalo QT/QT-c).

Discusión

La alta prevalencia de la DE, especialmente en grupos de edad > 40 años, y la relativa baja tasa de consulta al médico por parte del paciente, pese a los esfuerzos hechos por incrementar el diagnóstico en los últimos años, son indicativos que aún queda mucho por hacer en el abordaje de esta enfermedad. Es igualmente sorprendente el bajo porcentaje de varones con DE que toman iPDE-5 (apenas un 35% lo ha probado alguna vez y tan sólo un 15,7% reporta seguirlo tomando), siendo el tratamiento de primera línea de la DE. Queda, sin duda, un largo camino por recorrer en la educación de los pacientes y en la de sus parejas, que están demostrando ser un elemento clave en la actitud del hombre hacia el tratamiento de su DE, así como en la necesidad de

fomentar el diálogo entre paciente y médico y la búsqueda de la alternativa terapéutica más eficaz que evite fracasos innecesarios.

El tratamiento de la DE plantea varios retos derivados de la diversidad de etiologías, en su gran mayoría relacionados con enfermedades subyacentes, y de los distintos grados de gravedad. Vardenafilo, un iPDE-5 altamente selectivo para el tratamiento de la DE, ha demostrado ser seguro y eficaz en una gran variedad de pacientes con diversas etiologías y gravedad de la DE, incluso en pacientes difíciles de tratar como los pacientes sometidos a prostatectomía radical³³ y los diabéticos^{34,35}, con un efecto que es dependiente de la dosis.

La forma bucodispersable muestra una eficacia clínica similar a las tabletas con recubierta. Los estudios piloto muestran una superioridad significativa frente a placebo ($p < 0,0001$). La gran ventaja sobre estas últimas está en la facilidad de la administración (sin necesidad de agua y la no interacción con los alimentos), ofreciendo así la posibilidad de tomarlo cuando se necesite, y en cualquier lugar o circunstancia. Esta nueva alternativa facilita recuperar la función eréctil de una manera más natural y espontánea, en los pacientes que necesitan resolver el problema de una manera más cómoda y discreta.

Estudios de preferencia, entre la forma bucodispersable frente a la tableta recubierta, han demostrado que hay una amplia aceptación de la primera sobre la segunda²⁰. En un estudio hecho con zolmitriptán se evidenció que el 46,9% de los pacientes expresaba una preferencia por la formulación bucodispersable en comparación con el 6,3% que seguía prefiriendo tableta tradicional¹⁹.

Vardenafilo bucodispersable se toleró bien en los estudios clínicos comentados. La incidencia y tipo de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron compatibles al perfil de seguridad de la formulación en comprimidos recubiertos^{22,23,25}.

Conclusiones

Demostrada la seguridad y eficacia de los iPDE5, y dentro de ellos vardenafilo, la nueva formulación bucodispersable igualmente garantiza dicha seguridad y eficacia, siendo el primer tratamiento para la DE en dicha formulación. Añadiendo posiblemente un menor período de latencia entre la toma del fármaco y su efecto, lo que supone una opción terapéutica más selectiva, cómoda y flexible.

No nos olvidemos que uno de los retos que se plantea en el tratamiento del varón con DE, al igual que en otras patologías y cada una con sus particularidades, es la importancia de tener en cuenta las circunstancias, necesidades y preferencias que afectan al individuo. La disponibilidad de esta formulación de vardenafilo bucodispersable posibilita su toma en cualquier lugar y en cualquier momento, ampliando el ámbito de su uso.

Finalmente, aunque lo arriba concluido se fundamenta en los datos disponibles en la literatura especializada, será la experiencia clínica la que avale, o no, nuestras apreciaciones.

Agradecimiento

A Beatriz Viejo Belón (Barcelona, España), doctora en Biología, por su inestimable colaboración en la elaboración de presente manuscrito.

Bibliografía

1. Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, Sand M, Goldstein I. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: the female experience of men's attitudes to life events and sexuality (FEMALES) study. *J Sex Med.* 2005;2:675-84.
2. Gutiérrez PR, Mas M, Hernández P, Sanz E, Cardeñosa O, Muñoz A, et al. Influence of concomitant diseases on the sexual quality of life of patients with erectile dysfunction and their partners. *J Sex Med.* 2006; Book of Abstracts 9th Congress of the European Society for Sexual Medicine (ESSM): MP-03-113 p. 38-9.
3. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;342:1802-13.
4. Levine LA. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Am J Med.* 2000;109 Suppl 9A:3S-12S.
5. González-Juanatey JR, Alegria Ezquerra E, Gomis Barberá R, Salvador Taboada MJ, Grigorian Shamagian L, Casasnovas Lenguas JA, et al. Disfunción eréctil como marcador de vasculopatía en la diabetes mellitus tipo 2 en España. *Estudio DIVA. Med Clin.* 2009;132:291-7.
6. Salom MG, Jabaloyas JM. Síndrome del déficit de testosterona y disfunción eréctil. *Arch Esp Urol.* 2010;63:663-70.
7. Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, Niederberger C, Nadel A, Sand M. 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;20:607-17.
8. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int.* 1999;84:50-6.
9. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA.* 1993;270:83-90.
10. Fugl-Meyer KS, Lewis RW, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr, et al. Definitions, classification and epidemiology of sexual dysfunction. En: Montorsi F, Basson R, Adaikan G, Brecher E, Glayton A, Giuliano F, et al, editors. *Sexual Medicine. Sexual dysfunctions in men and women.* Paris: Health Publications Ltd.; 2010; p. 43-117.
11. Shabsigh R. Duration of erection. A new efficacy parameter of erectile dysfunction? *Eur Urol Review.* 2009;4:57-9.
12. Gutiérrez PR, Cabello F, Moncada I. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5: calidad de la erección y repercusión emocional en los varones con disfunción eréctil y sus parejas. *Rev Int Androl.* 2010;8:161-70.
13. Shiri R, Koskimaki J, Hakkinen J, Tammela TL, Huhtala H, Hakama M, et al. Effects of age, comorbidity and lifestyle factors on erectile function: Tampere Ageing Male Urological Study (TAMUS). *Eur Urol.* 2004;45:628-33.
14. Martín-Morales A, Sánchez-Cruz JJ, Sáenz DT, I, Rodríguez-Vela L, Jiménez-Cruz JF, Burgos-Rodríguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiología de la Disfunción Erectil Masculina Study. *J Urol.* 2001;166:569-74.
15. Bermúdez S, Hernández JA, Planelles J. El futuro de la población en España. Distintos escenarios. *Estadística Española.* 2010;52:237-76.
16. Contreras Martíñon F, Moar Calvo B, Segade Buceta X, Martínez Bravo J, Girón Daviña M. Prevalencia de disfunción eréctil en atención primaria. *Estudio DEGAL. Cuad Aten Primaria.* 2008; 15:9-13.
17. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res.* 2000;12:305-11.
18. Ewing JA. Detecting alcoholism. The cage questionnaire. *JAMA.* 1984;252:1905-7.
19. Dowson AJ, Almqvist P. Part III: the convenience of, and patient preference for, zolmitriptan orally disintegrating tablet. *Curr Med Res Opin.* 2005;21 Suppl 3:S13-7.
20. Uko-Ekpenyong G. Improving medication adherence with orally disintegrating tablets. *Nursing.* 2006;36:20-1.
21. Hackett GI. Patient preferences in treatment of erectile dysfunction: the continuing importance of patient education. *Clin Cornerstone.* 2005;7:57-65.
22. Wayne, NJ. Levitra [package insert]. Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc.; 2008.
23. Bischoff E. Vardenafil preclinical trial data: potency, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and adverse events. *Int J Impot Res.* 2004;16 Suppl 1:S34-7.
24. Montorsi F, Padma-Nathan H, Buvat J, Schwaibold H, Beneke M, Ulbrich E, et al. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med.* 2004;1:168-78.
25. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:1497-507.
26. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49:822-30.
27. Porst H, Gilbert C, Collins S, Huang X, Symons T, Stecher V, et al. Development and validation of the Quality of Erection Questionnaire. *J Sex Med.* 2007;4:372-81.
28. Rosen R, Goldstein I, Huang XY, Bangerter K, Taylor T. The Treatment Satisfaction Scale (TSS) is a sensitive measure of treatment effectiveness for both patients and partners: results of a randomized controlled trial with vardenafil. *J Sex Med.* 2007;4:1009-21.
29. Cappelleri JC, Stecher VJ. An assessment of patient-reported outcomes for men with erectile dysfunction: Pfizer's perspective. *Int J Impot Res.* 2008;20:343-57.
30. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, et al. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Androl.* 2002;23:763-71.
31. Padma-Nathan H, McMurray JG, Pullman WE, Whitaker JS, Saoud JB, Ferguson KM, et al. On-demand IC351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2001;13:2-9.

32. Padma-Nathan H, Giuliano F. Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2001;28:321-34.
33. Brock G, Taylor T, Seger M; for the Vardenafil PROSPECT Group. Efficacy and tolerability of vardenafil in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2002;1:152 [abstract 598].
34. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care.* 2003;26:777-83.
35. Eardley I, Lee JC, Shabsigh R, Dean J, Maggi M, Neuser D, et al. Vardenafil improves erectile function in men with erectile dysfunction and associated underlying conditions, irrespective of the use of concomitant medications. *J Sex Med.* 2010;7:244-55.