

Expertos Invitados

EL EXAMEN DE SECCIONES CONGELADAS PROPORCIONA PRECISION EN LAS BIOPSIAS TESTICULARES



**Columnista Experto de SIIC
Dr. Achim Elert**

Pediatric Urology, Palliative medicine in urology, management of thrombosis in urology, chemotherapy in elderly patients.

Introducción

El 80% a 90% de todas las masas testiculares son tumores malignos de células germinales. Las lesiones testiculares benignas se reconocen en aproximadamente 10% a 20% de los casos. En general, estos casos pueden ser tratados con cirugía testicular conservadora basados en los resultados del examen de secciones congeladas (ESC) intraoperatorio.¹

Sin embargo, en la práctica este procedimiento no se aplica con frecuencia. Por una parte, las investigaciones pasadas establecen que la frecuencia de tumores testiculares benignos es tan baja como 1%.²

Por otra parte, se prefiere la orquiectomía en los tumores testiculares de origen desconocido a pesar de que se sabe de la mayor incidencia de tumores benignos, porque se desconoce la confiabilidad del ESC intraoperatorio en las lesiones testiculares.

A pesar de la mejora en los procedimientos diagnósticos preoperatorios como la ecografía escrotal³ y la resonancia magnética (RM),⁴ sólo es posible diferenciar con precisión entre tumores malignos y benignos sobre la base del análisis histopatológico.

La información concerniente a la confiabilidad del ESC en los tumores urológicos es escasa.⁵ Debido a esto, el papel del ESC nunca fue aclarado, a pesar de que está establecido en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de muchos otros cánceres.

Sin embargo, no hay grandes series que confirmen la información preliminar. Por lo tanto, realizamos un estudio retrospectivo para evaluar la confiabilidad del ESC en tumores testiculares y su posible impacto en el tratamiento quirúrgico, incluyendo pacientes con posterior orquiectomía radical o enucleación, durante un período de 26 años.

Pacientes y métodos

Entre 1974 y 2003 fueron operados 384 pacientes debido a tumores testiculares de origen desconocido, de edad promedio 31.5 años (intervalo 12-63 años). Todos los pacientes fueron sometidos a examen físico completo, ecografía escrotal y prueba de marcadores tumorales séricos fetoproteína alfa (APP), gonadotrofina coriónica humana beta (hGC) y lactato deshidrogenasa (LDH). En ciertos casos de pacientes con tumores en testículo único se realizó RM preoperatoria.

Técnica quirúrgica

Luego de una incisión inguinal se liberó el cordón espermático. Se ocluyó la vasculatura espermática a través de la aplicación de una pinza cubierta con caucho, y se liberó el testículo del escroto. En casos de pacientes con tumor en testículo único se planificó un enfoque conservador. El campo operatorio se cubrió con apósitos, se abrió la túnica albugínea justo por encima del tumor palpable y se tomó una biopsia representativa del tumor, la que se envió a ESC. En caso de malignidad se realizó orquiectomía radical, mientras que en las lesiones benignas o en caso de tumor de células germinales en testículo único se enucleó el tumor.

En este estudio se revisaron y compararon en forma retrospectiva los portaobjetos del ESC y las

secciones definitivas, respecto del diagnóstico histológico y la presencia o ausencia de cáncer. Se controló el curso clínico a través de las historias clínicas. El promedio de seguimiento fue de 79.3 meses (intervalo 4-276 meses).

En el contexto del estudio se investigaron tres aspectos.

1. ¿Es posible realizar un manejo terapéutico seguro sobre la base de el ESC en tumores testiculares?
2. ¿El ESC permite diferenciar los tipos de tumores testiculares malignos?
3. ¿Las biopsias tumorales o las enucleaciones se asocian con mayor riesgo de recurrencias locales?

Resultados

Fueron operados 284 pacientes por tumores testiculares de origen incierto. Sobre la base del ESC se diagnosticaron tumores malignos en 347 (90.4%) de los pacientes. Treinta y siete (9.6%) pacientes tenían lesiones testiculares benignas (tabla 1).

Tabla 1:
Tumores testiculares y origen

| | N | % | | N | % |
|--|-----|------|------------------------------|-----|------|
| Tumores malignos de células germinales | 347 | 90.4 | Seminomas | 122 | 35.2 |
| | | | No seminomas | 225 | 64.8 |
| Tumores testiculares benignos | 37 | 9.6 | Quistes epidermoides | 17 | 46.0 |
| | | | Tumores de células de Leydig | 13 | 37.8 |
| | | | Cistoadenomas | 2 | 5.4 |
| | | | Quistes simples | 2 | 5.4 |
| | | | Hemangionas | 2 | 5.4 |

El diámetro de las masas benignas fue de 0.5 a 4.5 cm (promedio 1.3 cm). Al comparar ESC con la patología final, el ESC identificó correctamente todas las lesiones malignas y benignas (tabla 2).

Tabla 2:
Sensibilidad y especificidad del examen de secciones congeladas (ESC)

| ESC | Diagnóstico definitivo | | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|----------|------------------------|----------|------------------|-------------------|
| | Malignos | Benignos | | |
| Malignos | 347/347 | 0/347 | 100% | 100% |
| Benignos | 0/347 | 37/37 | | |

Se registró una tasa de fracaso de 8.2% y 7.6% para diferenciar tumores seminomatosos de no seminomatosos y viceversa (tabla 3).

Tabla 3:
Tasa de fracasos del examen de secciones congeladas en la diferenciación de seminomas, no seminomas y lesiones benignas

| ECC | Diagnóstico definitivo | | | Tasa de fracasos (%) |
|--------------|------------------------|--------------|----------|----------------------|
| | Seminomas | No seminomas | Benignos | |
| Seminomas | 112/122 | 10/122 | 0/122 | 8.2 |
| No seminomas | 17/225 | 208/225 | 0/225 | 7.6 |
| Benignos | 0/37 | 0/37 | 37/37 | 0 |

No se registraron recidivas locales luego de la biopsia o de la enucleación. La tasa de complicaciones fue baja y sólo se presentaron complicaciones menores (tabla 4). No se correlacionaron con el tamaño del tumor enucleado.

Tabla 4:

Tasa de recidivas y complicaciones de enucleaciones tumorales

| | |
|-------------------------------------|---------|
| Recidivas locales en casos benignos | 0 / 37 |
| Casos malignos | 0 / 347 |
| Atrofia testicular | 3 / 37 |
| Hematoma testicular | 3 / 37 |
| Orquitis / epididimitis | 1 / 37 |

Discusión

Hasta el día de hoy el diagnóstico de lesiones testiculares se relaciona en forma imperativa con la remoción del testículo donde se localiza el tumor en la mayoría de los casos.⁶

Este enfoque quirúrgico radical se basa primariamente en un comentario de una editorial de principio de los '80 que sugería la remoción de todos los testículos con masas sospechosas.⁷ En ese momento se concluyó que la biopsia intraoperatoria para ESC de una masa testicular no era significativa, a partir de la prevalencia de sólo 1% de lesiones testiculares benignas.^{2,8,9}

Más aun, se consideraba que las biopsias intraoperatorias se asociaban con diseminación local de células tumorales con la consecuente aparición de recurrencias locales.¹⁰

Sin embargo, hoy se presentan dos nuevas circunstancias importantes en la cirugía de tumores testiculares que justifican la modificación del antiguo dogma. Por un lado, el análisis retrospectivo de grandes cohortes de pacientes que fueron sometidos a orquiectomía radical demuestra una prevalencia de tumores testiculares benignos de 8% a 56%.^{6,11-14} El análisis retrospectivo que realizamos en estos pacientes demostró masas testiculares benignas en alrededor del 10% de los casos. Por otro lado, la cirugía conservadora de casos selectos con tumores testiculares malignos de células germinales o tumores intersticiales benignos del testículo demostró que este enfoque quirúrgico es factible y que mejora la calidad de vida del paciente sin comprometer la eficacia terapéutica.

El control a largo plazo de pacientes que fueron sometidos a enucleación tumoral por tumores testiculares benignos no demostró recurrencias locales si la cirugía se realizaba en forma adecuada.^{1,11,14-16} Sin embargo, el tratamiento conservador de un tumor testicular benigno en presencia de un testículo contralateral normal sólo se justifica cuando es posible distinguir con precisión la lesión benigna o si es posible excluir la presencia de cáncer sin duda alguna.

El ESC puede ofrecer tal opción diagnóstica y tiene un lugar establecido en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de muchos cánceres;¹⁷ pero no se ha examinado en detalle su papel en el diagnóstico de tumores testiculares. El único estudio realizado por Tokuc y col.⁵ demostró la precisión diagnóstica del ESC, que identificó todas las masas testiculares benignas y malignas entre 26 casos de tumores testiculares de origen incierto.

Aún quedan ciertas dudas respecto de la precisión del ESC: pueden existir errores de muestreo, si la muestra no se toma de un área representativa; la falta de calidad de la muestra de tejido puede impedir que se haga una evaluación histopatológica apropiada.^{6,11,12,18} Sin embargo, ninguno de estos argumentos se basa en estudios retrospectivos o prospectivos válidos.

En nuestro estudio no existió ningún instrumento diagnóstico preoperatorio que evaluara el carácter no maligno de las masas testiculares. Incluso la ecografía testicular en casos de quistes epidermoides o simples mostró cierta correspondencia.¹

Nuestra investigación retrospectiva de 384 pacientes con tumores testiculares sugiere que el ESC intraoperatorio puede diferenciar en forma precisa entre tumores testiculares benignos y malignos con una sensibilidad del 100%, lo que concuerda con el estudio de Tokuc y col.⁵ Esta información resalta la posibilidad de realizar un tratamiento conservador en ciertos pacientes con tumores testiculares.

Existe una remarcable tasa de fracasos, de 8.2% y 7.6% para diferenciar tumores seminomatosos de no seminomatosos y viceversa. Pero en ninguno de los casos esto tuvo consecuencias en otros procedimientos quirúrgicos diferentes de la orquiectomía, por lo que es irrelevante para el manejo intraoperatorio.

Además del correcto diagnóstico histopatológico, otro prerrequisito importante del ESC parece ser el mantener la duración de la evaluación de la muestra tisular dentro de los 30 a 60 minutos, con el fin de mantener la espermatogénesis y la función endocrina del testículo en isquemia caliente. En nuestra opinión, el requerimiento de un procedimiento de conservación del órgano es posible de realizar a través de ESC dentro de un período de 30 a 60 minutos. La espermatogénesis se altera luego de 30 minutos de isquemia caliente y se detiene por completo luego de 2 horas,¹⁹ por lo que toda la cirugía debe ser realizada en isquemia fría para proteger al epitelio de células germinales.

Sólo se presentaron complicaciones menores luego de la enucleación de tumores benignos, sin consecuencias graves. Por lo tanto es posible intentar el enfoque conservador en cada caso de tumor testicular benigno.

Conclusión

El ESC facilita el enfoque conservador en los tumores testiculares benignos. Luego de la oclusión temprana de los vasos espermáticos y del aislamiento apropiado, el ESC es un procedimiento seguro que no compromete el resultado terapéutico de la cirugía.

Nuestro estudio demuestra que el ESC intraoperatorio es sumamente sensible y específico para el diagnóstico diferencial de tumores testiculares benignos y malignos. Se justifica basar el manejo quirúrgico de masas testiculares en el diagnóstico de ESC, por lo que todos los pacientes con tumores testiculares de origen incierto deberían someterse a ESC.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heidenreich A, Engelmann UH, Vietsch HV, Derschum W: Organ preserving surgery in testicular epidermoid cysts. *J. Urol* 1995;153:1147-1150.
2. Mackay EN, Sellers AH: A statistical review of malignant testicular tumours based on the experience of the Ontario Cancer Foundation Clinics 1938-1961. *Canad Med Ass J* 1966;94:889.
3. Fuse H, Shimazaki J, Katayama T: Ultrasonography of testicular tumors. *Eur Urol* 1990;17:273-275.
4. Krug B, Heidenreich A, Dietlein M, Lackner K: The lymph node staging of malignant testicular germ-cell tumors. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1999; 171(2):87-94.
5. Tokuc R, Sakr W, Pontes JE, Haas GP: Accuracy of frozen section examination of testicular tumors. *Urology* 1992;40:512-516 .
6. Haas GP, Shumaker BP, Cerny JC: The high incidence of benign testicular tumors. *J Urol* 1986;136:1219-1220.
7. Donohue JP: Editorial comment. *J Urol* 1980;123:130.
8. Venkateswara RG, Shepherd RR, Hayman WP, Ramzy I: Epidermoid cyst of the testes. *J Urol* 1980;123:129-130.
9. Turner WR Jr, Derrick FC, Saunders P III, Rous SN: Benign lesions of the tunica albuginea. *J Urol* 1977;117:602.
10. Godec CJ, Fencel RJ, Cass AS, Fisher RD: Does testicular mass always require orchiectomy? *Urology* 1982;19:263-268.
11. Rowland RG: Editorial comment. *J Urol* 1986;136:1220.
12. Belville WD, Insalaco SJ, Dresner ML, Buck AS: Benign testis tumors. *J Urol* 1982;128:1198-1200.
13. Chang SY, Ma CP, Tzeng CC: Benign testicular tumors. *Eur Urol* 1987;13: 42- 245.
14. Schnell D, Thon WF, Stief CG, Heymer B, Altwein JE: Organerhaltendes Vorgehen bei gutartigem Hodentumor? *Akt Urol* 1987;18:127-132.
15. Heidenreich A, Hörtl W, Albrecht W, Pont J, Engelmann UH: Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. *Br J Urol* 1997;79:253-257.
16. Weissbach L: Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. *J Urol* 1995;153:90-93.
17. Wang KG, Chen TC, Wang TY, Yang YC, Su TH: Accuracy of frozen section diagnosis in gynecology. *Gynecol Oncol* 1998;70:105-110.
18. Altaffer LF III, Steele SM Jr: Scrotal explorations negative for malignancy. *J Urol* 1980;124:617-619.
19. Miller DC, Peron SE, Keck RW, Kropp KA: Effects of hypothermia on testicular ischemia. *J Urol* 1990;143:1046.

LAS CELULAS POSITIVAS PARA CITOQUERATINA EN MEDULA OSEA EN LOS PACIENTES TRATADOS POR CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO PARECEN SER DE MAL PRONOSTICO



**Columnista Experto de SIIC
Dr. Wolfgang Lilleby**

Senior Consultant. Radiotherapy. Medical Oncology.

Introducción

No existe un tratamiento único que sea reconocido como el mejor para el cáncer de próstata localizado (CPL). Las opciones actuales para el tratamiento del CPL son la cirugía, la terapia por radiación y la observación, así como la combinación de ellas.¹

Sin embargo, se lograrán 5 años de supervivencia libre de parámetros bioquímicos de enfermedad en 70% a 80% de pacientes tratados radicalmente mediante prostatectomía o con radioterapia definitiva para CPL (T1- 3pN0M0).^{2,3} De este modo, 20% a 30% de estos pacientes habrán sufrido una recidiva durante cinco años de seguimiento. A diferencia de lo que sucede con el tratamiento quirúrgico, los niveles séricos del antígeno prostático específico (APE) luego de la radioterapia no siempre caen a valores indetectables, aun después de un tratamiento exitoso.⁴ Por lo tanto, es difícil realizar comparaciones precisas entre los resultados de la cirugía y los de la radioterapia. La falta de control local del tumor primario puede ser una de las razones de estos resultados desfavorables. La diseminación a distancia, no reconocida en el momento del diagnóstico, puede ser otra explicación.⁵ Dado que el esqueleto es el sitio más frecuentemente afectado por la diseminación a distancia del CP, la médula ósea (MO, figura 1) es propensa a convertirse en un lugar importante de diseminación temprana a distancia, mediada por la circulación periférica (SP).⁶



Figura 1. Colonia de células positivas para citoqueratina detectada en médula ósea.

Pacientes y métodos

En nuestro estudio reciente aplicamos un método de enriquecimiento inmunocitoquímico (ICC) utilizando anticuerpos monoclonales pancitoqueratínicos (AE1/ AE3, Sanbio, Uden, Países Bajos) y técnicas de tinción antifosfatasa alcalina para detectar células tumorales correspondientes a micrometástasis ocultas en MO y SP.⁷ Brevemente, se resuspendieron muestras de $1-2 \times 10^7$ MO/SP CMN (células mononucleares) a 2×10^7 CMN/ml y se incubaron con granos inmunomagnéticos cubiertos con anticuerpos monoclonales anti-CD45 (Dynal, Oslo, Noruega). El Grupo de Trabajo Europeo ISHAGE para la Estandarización en la Detección de Células Tumorales

estableció lineamientos para el análisis y la evaluación de las células positivas para citoqueratina (CQ+) en MO y SP.^{8,9} Estos lineamientos han sido la base para la detección de células CQ+ en MO y SP en el *Norwegian Radium Hospital* (NRH).

Los pacientes fueron derivados al NRH para recibir radioterapia definitiva. A todos los pacientes se les administró radioterapia, mediante técnica en caja con 4 campos (2 campos opuestos anteroposteriores y 2 portales laterales) que utiliza un acelerador lineal con fotones de 10 a 15 megavoltios. La dosis prescrita para el volumen blanco fue generalmente de 66 Gy de acuerdo con el punto de referencia ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*). Ningún paciente recibió tratamiento hormonal previo o durante la radioterapia y cualquier manipulación hormonal ulterior fue diferida hasta la evaluación de la progresión clínica.

La mediana de edad de los 66 pacientes fue 66 años (intervalo 52-74). En más de dos tercios de los pacientes la clasificación clínica correspondió a tumores en estadio T3 (67%). La inmensa mayoría de los pacientes habían tenido niveles serológicos de APE > 10 ng/ml antes del tratamiento. El puntaje biescalonado de Gleason asignó 31 pacientes al grupo de bajo riesgo y 35 pacientes al grupo de alto riesgo. Durante la mediana de observación de 65 meses, 30 pacientes de la cohorte completa evolucionaron con progresión de su enfermedad, en tanto que 36 pacientes estaban sin signos de recurrencia de la enfermedad en la última observación.

Resultados

Sesenta y seis pacientes consintieron someterse a la toma de muestra de MO y SP para la determinación de células CQ+ antes del tratamiento y 60 pacientes acordaron una segunda evaluación MO y SP por lo menos 2 años después de éste. El principal criterio de valoración de nuestro análisis fue la progresión, definida como el crecimiento detectable del tumor intrapélvico o la aparición de metástasis a distancia.

Antes de la radioterapia, 21% de los pacientes tenían células CQ+ en MO y 8 de 66 pacientes (12%) tenían CQ+ en SP. No se encontró asociación entre la presencia de células CQ+ en MO o SP previa a la radioterapia y la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. Por otra parte, la presencia de células CQ+ en MO en 12 de los 60 pacientes (20%) al momento de la segunda aspiración de MO tuvo una relación significativa con menor supervivencia libre de progresión ($p = 0.02$).

Adicionalmente, el hallazgo postratamiento tanto de células CQ+ en MO como de niveles de APE > 10 ng/ml se asoció con reducción en la supervivencia libre de progresión ($p = 0.0007$, figura 2). La presencia de células CQ+ antes del tratamiento no se asoció con variables pronósticas establecidas, como el puntaje biescalonado de Gleason, niveles séricos pretratamiento de APE o estadio T.

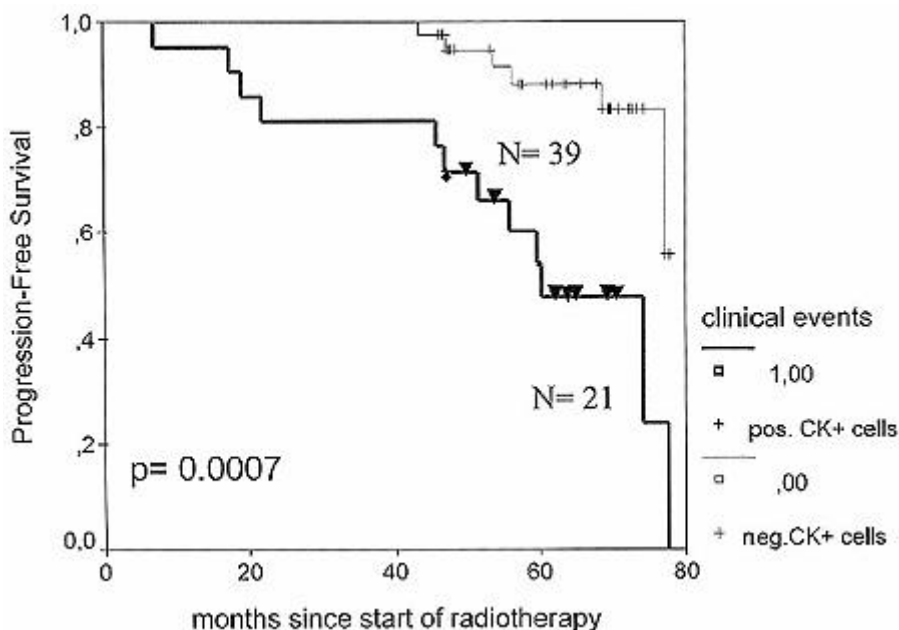


Figura 2. Supervivencia libre de progresión en los pacientes con células CQ+ y sin células CQ+ en MO.

Discusión

El papel de las células CQ+ en MO y SP no se investigó antes en pacientes con CP sometidos a radioterapia definitiva. Nuestros resultados se corresponden con los hallazgos en los pacientes con cáncer de mama en estadio pN0, en quienes la presencia de células CQ+ en MO luego del tratamiento se asoció con mal pronóstico.¹⁰

La presencia de células CQ+ en MO en el momento del diagnóstico se asocia con malos resultados en CPL tratado quirúrgicamente.¹¹ Weckermann y col. mostraron en un estudio reciente que la células CQ+ en MO podrían ser relevantes en el pronóstico y podrían incluso constituir un factor pronóstico independiente de la recidiva bioquímica.¹²

Nuestros resultados contrastan con esos hallazgos. Ellos indican que la presencia de células CQ+ en MO antes del tratamiento y especialmente en SP en el momento del diagnóstico, podrían representar un acontecimiento transitorio, erradicado por el propio sistema inmune del paciente o posiblemente por apoptosis.¹³

El *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel* (ASTRO) publicó lineamientos para la identificación de pacientes con recidiva bioquímica posterior a un tratamiento definitivo con radioterapia.¹⁴ Nosotros no hemos podido aplicar esos lineamientos a nuestro estudio debido a que no contábamos con los valores séricos de APE antes y durante el seguimiento de nuestros pacientes. Sin embargo, un incremento en los valores de APE señala la progresión de la enfermedad luego de una terapia con intención curativa, aunque esos hallazgos no distinguen el fracaso del tratamiento local del de la enfermedad a distancia.

Suponemos que la detección de micrometástasis en médula ósea más probablemente indica recidiva sistémica que fracaso local. De acuerdo con ello, recientemente iniciamos un nuevo seguimiento a largo plazo que fue aprobado por el comité de ética local para pacientes con CPL. Sólo series más extensas pueden confirmar nuestros hallazgos y la utilidad para los resultados de la detección de proteínas marcadoras epiteliales. Deberían realizarse intentos adicionales para identificar el papel de las micrometástasis. La caracterización exhaustiva de las células CQ+ podría identificar subgrupos de pacientes en quienes podría aplicarse terapia dirigida. De este modo, este conocimiento podría ser implementado en el tratamiento sistémico temprano de pacientes con células CQ+ en MO para aumentar su supervivencia a largo plazo. Existen algunas indicaciones de que la supervivencia específica al cáncer en pacientes con CP avanzado aumenta si se administra terapia de supresión androgénica (SA) temprana, incluso en pacientes asintomáticos.^{15,16} La SA resulta en cambios citológicos y en una reducción en la proporción de células tumorales que evolucionan hacia el estado latente y la apoptosis.¹⁷ Pantel y col. pudieron demostrar que mediante SA administrada a pacientes con cáncer de próstata en estadio C se erradicaron micrometástasis diseminadas en MO en la mayoría de los casos.¹⁸ La aplicación de una terapia de vacuna dendrítica por pulsaciones podría ser otro abordaje promisorio. Murphy y col. demostraron que células dendríticas autólogas con péptidos antigénicos de membrana específicos de próstata podrían ser administrados a los pacientes en forma segura y comunicaron un índice de respuesta del 30% en los pacientes con enfermedad metastásica refractaria a la terapia hormonal.¹⁹ Nuestro grupo está investigando los efectos de la terapia de vacuna dendrítica en los pacientes con CP refractario a la terapia hormonal en un ensayo de fase I/II. Especialmente los pacientes con niveles séricos de APE < 100 ng/ml parecen responder a la inmunoterapia (Kvalheim G, comunicación personal). Hasta el momento, no se encontraron efectos adversos serios adjudicables a la vacuna. La familia de genes MAGE se expresa frecuentemente en las células positivas para citoqueratina, pero no en los tejidos normales excepto por el testículo y la placenta. Considerar el receptor MAGE como blanco del tratamiento podría ser un abordaje interesante. De todos modos, aún existen aspectos desconocidos en relación con las vacunas. Por ejemplo, la vacuna contra el cáncer debe demostrar una respuesta inmune antitumoral sostenida para que sea aplicable a los tumores en todas sus localizaciones.

Conclusión

En resumen, en nuestra limitada serie de pacientes con CPL en estadio pN0M0, se encontró asociación significativa entre la presencia de células CQ+ en MO luego del tratamiento y la supervivencia libre de progresión tumoral, en tanto que la presencia de células CQ+ en MO antes del tratamiento no se asoció con los resultados. Se detectaron células CQ+ en 16% de las MO después del tratamiento, a pesar de que había niveles séricos de APE < 10 ng/ml. El método de enriquecimiento inmunocitoquímico (ICC) de MO es un método estandarizado de gran sensibilidad, superior a los métodos radiológicos actuales como la centellografía o las imágenes por RMN. Sin embargo, nuestros resultados deben ser confirmados en una cohorte más grande de pacientes,

antes de que puedan ser utilizados rutinariamente en la práctica médica.
El autor no manifiesta conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fowler FJ, Jr., McNaughton Collins M et al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *Jama* 2000;283(24):3217-22.
2. Scardino PT, Hanks GE. A comparison of prostate cancer treatments: are therapeutic implications justified? *Cancer J Sci Am* 1997;3(2):70-2.
3. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B et al. Dose response in prostate cancer with 8- 12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):427-35.
4. Schellhammer PF, El-Mahdi AM, Kuban DA et al. Prostate-specific antigen after radiation therapy. Prognosis by pretreatment level and post-treatment nadir. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):407-14.
5. Lange PH, Vessella RL. Mechanisms, hypotheses and questions regarding prostate cancer micrometastases to bone. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17(4):331- 6.
6. Pantel K, Otte M. Occult micrometastasis: enrichment, identification and characterization of single disseminated tumour cells. *Semin Cancer Biol* 2001;11(5):327-37.
7. Naume B, Borgen E, Nesland JM et al. Increased sensitivity for detection of micrometastases in bone-marrow/peripheral-blood stem-cell products from breast- cancer patients by negative immunomagnetic separation. *Int J Cancer* 1998;78(5):556-60.
8. Borgen E, Beiske K, Trachsel S et al. Immunocytochemical detection of isolated epithelial cells in bone marrow: non-specific staining and contribution by plasma cells directly reactive to alkaline phosphatase. *J Pathol* 1998;185(4):427-34.
9. Borgen E, Naume B, Nesland JM et al. Use of automated microscopy for the detection of disseminated tumor cells in bone marrow samples. *Cytometry* 2001;46(4):215-21.
10. Funke I, Schraut W. Bone marrow metastases in breast cancer. *N Engl J Med* 2000;343(8):577; discussion 578.
11. Wood DP Jr, Banerjee M. Presence of circulating prostate cells in the bone marrow of patients undergoing radical prostatectomy is predictive of disease-free survival. *J Clin Oncol* 1997;15(12):3451-7.
12. Weckermann D, Muller P, Wawroschek F et al. Disseminated cytokeratin positive tumor cells in the bone marrow of patients with prostate cancer: detection and prognostic value. *J Urol* 2001;166(2):699-703.
13. Mehes G, Witt A, Kubista E et al. Circulating breast cancer cells are frequently apoptotic. *Am J Pathol* 2001;159(1):17-20.
14. ASTRO. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-41.
15. Bolla M, De Reijke TM, Zurlo A et al. Adjuvant hormone therapy in locally advanced and localized prostate cancer: three EORTC trials. *Front Radiat Ther Oncol* 2002;36:81-6.
16. Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):617-27.
17. Pollack A, Joon DL, Wu CS et al. Quiescence in R3327-G rat prostate tumors after androgen ablation. *Cancer Res* 1997;57(12):2493-500.
18. Pantel K, Enzmann T, Kollermann J et al. Immunocytochemical monitoring of micrometastatic disease: reduction of prostate cancer cells in bone marrow by androgen deprivation. *Int J Cancer* 1997;71(4):521-5.
19. Murphy GP, Tjoa BA, Simmons SJ et al. Phase II prostate cancer vaccine trial: report of a study involving 37 patients with disease recurrence following primary treatment. *Prostate* 1999;39(1):54-9.

SEGURIDAD, TOLERANCIA Y EFICACIA A LARGO PLAZO DE TOLTERODINA DE LIBERACION SOSTENIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA: REVISION Y PUESTA AL DIA



**Columnista Experto de SIIC
Dr. Karl J. Kreder**

Professor and Clinical Vice Chair. Specialization field. Female and Reconstructive Urology

Introducción

En un estudio abierto complementario de 12 meses se demostró la tolerancia, seguridad y eficacia de las cápsulas de tartrato de tolterodina de liberación sostenida (LS) (Detrol® LA) en el tratamiento de más de 1 000 pacientes con vejiga hiperactiva (VH).¹ Las propiedades favorables a largo plazo de la tolterodina LS son de particular importancia debido a la naturaleza crónica de la VH y porque la adhesión del enfermo al tratamiento es esencial para que éste sea exitoso. Este estudio es el primero en confirmar la utilidad a largo plazo de la tolterodina LS; de acuerdo con nuestro conocimiento no se ha publicado ningún otro trabajo a largo plazo con antimuscarínicos de LS. En una revisión sistemática reciente de estudios en los que se investigó el uso de antimuscarínicos en VH, ninguno de los trabajos identificados duró más de 12 semanas.² Las consecuencias de los resultados de la investigación a largo plazo¹ se discuten después de un resumen.

Sinopsis

Antecedentes y fundamentación

La VH es un problema médico significativo que se estima afecta entre un 16% y un 17% de los adultos de los Estados Unidos³ y Europa.⁴ Los síntomas característicos de la VH (urgencia y frecuencia miccional con incontinencia de urgencia o sin ella) surgen como consecuencia de las contracciones involuntarias del detrusor, mediadas por activación colinérgica de los receptores muscarínicos.⁵ El control de estas contracciones del músculo detrusor es la base del empleo de agentes antimuscarínicos en el tratamiento de pacientes con VH. Se ha visto que dos de los fármacos antimuscarínicos de liberación inmediata (LI) más utilizados, tolterodina y oxibutinina (Ditropan®) tienen eficacia comparable.^{6,7} Sin embargo, en comparación con la oxibutinina LI, la tolterodina LI se tolera significativamente mejor en términos de frecuencia e intensidad de sequedad de boca^{6,7} y otros efectos relacionados con la tolerancia, como incidencia de trastornos gastrointestinales,^{6,7} efectos sobre el sistema nervioso autónomo^{7,8} y alteraciones visuales.^{6,9} Si bien el favorable perfil de tolerancia de la tolterodina LI puede ser responsable, al menos en parte, de que más del 60% de los enfermos completen el tratamiento a largo plazo con tolterodina LI,^{10,11} los efectos adversos potenciales pueden limitar el uso prolongado de agentes antimuscarínicos de acción LI.^{12,14}

La tolterodina LS se produjo con la finalidad de incrementar la aceptación por el enfermo al reducir la frecuencia de dosis.^{15,16} Además, la concentración sérica más estable que se asocia con 4 mg de tolterodina LS administrada una vez por día en relación con 2 mg de tolterodina LI dos veces por día¹⁷ se acompaña de ventajas significativas en términos de eficacia (descenso del número de episodios de incontinencia) y tolerancia (por ejemplo, incidencia de boca seca) tal como lo demuestra un estudio de 12 semanas.¹⁶ Debido a la naturaleza crónica de la VH y la necesidad de terapia prolongada, investigamos la seguridad, tolerancia y eficacia de 4 mg de tolterodina LS en un estudio abierto complementario de 12 meses en pacientes con VH.

Métodos

El estudio abierto complementario de 12 meses se realizó en 138 centros de Norteamérica (50%), Europa (41%) y Australia y Nueva Zelanda (9%). Se incluyeron 1 077 hombres y mujeres con VH que habían completado 12 semanas de tratamiento con 2 mg de tolterodina LI 2 veces por día, 4 mg de tolterodina LS una vez por día o placebo en un estudio previo aleatorizado y a doble ciego.¹⁶

Los participantes recibieron 4 mg de tolterodina LS por día, independientemente de la terapia recibida durante la fase a doble ciego. Los enfermos incluidos en esa primera fase de 12 semanas debían tener 18 años o más y síntomas de VH de 6 meses de duración o más: frecuencia urinaria (8 o más micciones en 24 horas), incontinencia de urgencia (5 o más episodios de incontinencia por semana) y urgencia miccional. Se excluyeron pacientes con incontinencia predominantemente de estrés; con un volumen urinario diario total de más de 3 litros; con contraindicaciones para el tratamiento con agentes antimuscarínicos; con enfermedad hepática o renal significativa; con infección sintomática o recurrente del tracto urinario; con cistitis intersticial, hematuria u obstrucción a la salida del flujo vesical; con electroestimulación o entrenamiento del esfínter vesical y con catéteres fijos o intermitentes. Se consideró que los pacientes adherían al tratamiento cuando tomaban por lo menos el 75% de la medicación. La edad promedio de los enfermos fue 60 años y más de la mitad habían recibido previamente tratamiento para VH. La variable primaria de análisis fue la tolerancia, valorada en los enfermos que comenzaron el estudio abierto a 12 meses y que recibieron al menos una dosis de tolterodina LS de 4 mg (población para evaluación de seguridad). Se registraron los efectos adversos y las interrupciones a los 3, 6, 9 y 12 meses durante el estudio abierto complementario y durante una semana después de completado éste. La seguridad se valoró mediante la determinación de la frecuencia de efectos adversos graves y cambios en las variables de laboratorio a los 3 y 12 meses durante la fase abierta (o en el momento de la interrupción).

La eficacia fue un parámetro secundario de análisis y se determinó en la población que completó los 12 meses de tratamiento (sujetos que iniciaron y terminaron la fase complementaria) y en la población que completó ambos períodos de estudio (tolterodina LS en las 12 semanas de ensayo cerrado y en los 12 meses de estudio abierto) por la comparación del promedio de episodios semanales de incontinencia, promedio de micciones en 24 horas, volumen promedio de orina por micción y percepción del enfermo de la patología vesical y de la urgencia a los 3 y a los 12 meses. Se calculó la mediana de la variación porcentual desde el registro basal (inicio de la fase a doble ciego). Se empleó la prueba de Wilcoxon para analizar estas variables. Los parámetros relacionados con la percepción del enfermo se resumen mediante el porcentaje de pacientes que refirieron mejoría con la terapia.

Resultados

La población para el análisis de seguridad abarcó 1 075 enfermos. La cohorte que completó la totalidad de la investigación fue de 759 pacientes (71%). Los motivos principales para interrumpir la terapia entre los 316 individuos (29%) que no completaron los 12 meses de estudio incluyeron efectos adversos (10%); falta de eficacia (10%); retractación del consentimiento (4%); pérdida en el seguimiento (4%) y violación al protocolo (1%).

La tolterodina LS fue eficaz y segura durante la terapia a largo plazo: no se registraron cambios clínicamente relevantes en los parámetros de seguridad de laboratorio; no hubo incremento en la incidencia de las manifestaciones secundarias referidas con mayor frecuencia con el tratamiento con tolterodina a largo plazo. Los efectos adversos distintos de sequedad bucal se produjeron en menos del 5% de los enfermos (tabla 1). La sequedad bucal fue el efecto adverso más frecuente; se presentó en el 13% de los pacientes en comparación con el 23% de los sujetos en la fase de investigación de 12 semanas (tabla 1, figura 1).¹⁶

Tabla 1. Resumen de los efectos adversos referidos por más del 2% de los pacientes (población para evaluación de seguridad) durante la fase de extensión abierta de 12 meses.

| | 12 semanas EDCA (n = 505)* | 12 meses EAC (n = 1 075) |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Efectos adversos | n (%) | n (%) |
| Sequedad de boca | 118 (23) | 139 (13) |
| Constipación | 30 (6) | 35 (3) |
| Dispepsia | 15 (3) | 24 (2) |
| Infección del tracto Urinario | 16 (3) | 44 (4) |
| Cefalea | 32 (6) | 26 (2) |

EDCA = estudio a doble ciego aleatorizado; EAC = estudio abierto complementario.

* Los resultados de la evaluación de seguridad en la población que recibió tolterodina de liberación sostenida en dosis de 4 mg una vez por día en el estudio de 12 semanas se incluyen con fines de comparación.

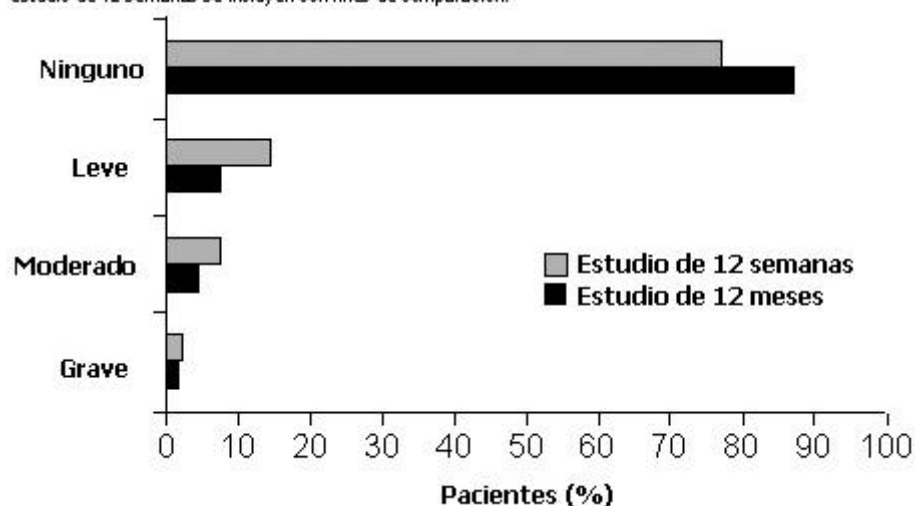


Figura 1. Porcentaje de pacientes tratados con tolterodina de liberación sostenida que refieren sequedad de boca y máxima intensidad referida durante las 12 semanas de estudio aleatorizado¹⁶ y los 12 meses del estudio complementario.

Los efectos adversos más comunes que motivaron la interrupción prematura del protocolo en 107 sujetos fueron sequedad bucal (menos del 2%), cefalea (menos del 1%), dolor abdominal (menos del 1%), mareos (menos del 1%), infección del tracto urinario (menos del 1%), dispepsia (menos del 1%), constipación, (menos del 1%), xeroftalmia (menos del 1%) y trastornos miccionales (menos del 1%). El resto de las manifestaciones adversas que motivaron la interrupción del estudio se observaron en menos del 0.5% de los enfermos. Doce de los 79 pacientes que experimentaron efectos adversos graves interrumpieron el estudio; sólo 4 de las manifestaciones referidas (exacerbación de esclerosis múltiple; error en la medicación y dos casos de retención urinaria) se consideraron relacionadas con la tolterodina. Ninguno de los 4 fallecimientos que tuvieron lugar durante la investigación se relacionaron con la terapia.

Entre los sujetos que completaron la investigación, el 85% mostró más del 75% de cumplimiento con la toma de la medicación y el 90% cumplió con el registro de las planillas diarias de micción. Se registró una mejoría significativa en el número de episodios semanales de incontinencia de urgencia, en la cantidad de micciones en 24 horas y en el volumen orinado por micción luego de los 12 meses de terapia respecto de los registros basales (tabla 2). Estos valores fueron comparables a los de los enfermos que completaron las 12 semanas de investigación a doble ciego con tolterodina LS. El porcentaje de enfermos que percibió mejoría en la patología vesical (75%) y en la urgencia (51%) luego de los 12 meses de terapia en estudio abierto complementario fue mayor que el que se encontró en las primeras 12 semanas de tratamiento a doble ciego (63% y 43%, respectivamente).

Tabla 2. Eficacia de la tolterodina sobre variables miccionales (población que completó el estudio).

| Medición de eficacia | 12 semanas EDCA (n = 429) | 12 meses EAC (n = 759) | Valor de <i>p</i> * |
|---|---------------------------------|------------------------------|------------------------|
| Episodios de incontinencia por semana | | | |
| Cambio promedio desde el registro basal (± SD) | -13.6 (± 18.6) | -12.5 (± 19.9) | |
| Mediana de la variación porcentual en comparación con el inicio | -80.0 | -83.1 | 0.5888 |
| Número de micciones en 24 horas | | | |
| Cambio promedio desde el registro basal (± SD) | -2.1 (± 3.6) | -2.3 (± 3.4) | |
| Mediana de la variación porcentual desde el inicio | -18.8 | -21.3 | 0.0661 |
| Volumen evacuado (ml) | | | |
| Cambio promedio desde el registro basal (± SD) | 40.2 (± 52.5) | 43.2 (± 60.3) | |
| Mediana de la variación porcentual desde el inicio | +25.0 | +25.4 | 0.6426 |

EDCA = estudio a doble ciego aleatorizado; EAC = estudio abierto complementario.

*Versus cambio promedio a las 12 semanas.

En la población que completó los 15 meses, los resultados fueron semejantes. No apareció tolerancia en el alivio de los síntomas de VH o en la percepción de los enfermos en la mejoría de la patología vesical y urgencia. La mejoría significativa en el número de episodios de incontinencia de urgencia por semana (cambio promedio, -85%), en el número de micciones en 24 horas (cambio promedio, - 22%) y en el volumen por micción (cambio promedio, +28%) en comparación con los valores basales (figura 2) y registrada después de 15 meses de tratamiento no fue significativamente distinta de la que se notó luego de 12 semanas de terapia a doble ciego o de los 12 meses de tratamiento abierto en esta población (figura 2).

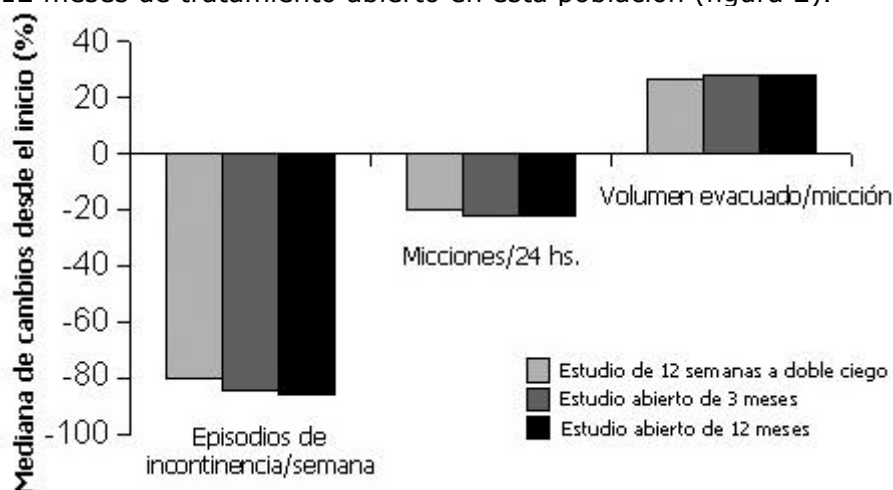


Figura 2. Efecto de la tolterodina sobre las variables miccionales después de 12 semanas de estudio a doble ciego y de 3 y 12 meses de tratamiento de la fase abierta en la población que completó los 15 meses de terapia.

La percepción del enfermo en términos de patología vesical se mantuvo alta; el 70% y el 74% de los pacientes que completaron los 15 meses refirieron mejoría luego de las 12 semanas de terapia a doble ciego y de los 12 meses de la fase abierta, respectivamente. Un total de 47% y de 55% de los enfermos percibieron mejoría en la urgencia en estos dos momentos, respectivamente.

Discusión

La seguridad, la tolerancia y la eficacia de la tolterodina LI y ER han sido bien establecidas en estudios a corto plazo.¹⁸⁻²⁰ Se ha visto que la tolterodina LI mantiene el perfil de seguridad, tolerancia y eficacia en estudios abiertos de 9 meses¹¹ y de 12 meses¹⁰. El estudio actual es el primero en demostrar la seguridad, tolerancia y eficacia de la tolterodina LS en una población numerosa, representativa de los enfermos con VH.^{1,16} La eficacia de la tolterodina LS se mantuvo durante los 12 meses de tratamiento. La adhesión a la terapia fue alta, los síntomas de VH mejoraron y los enfermos percibieron mejoría en la salud vesical.

Tal como lo sugieren los resultados de estudios previos de adhesión a medicación antihipertensiva,¹⁵ el cumplimiento mejora cuando la frecuencia de administración se reduce. El elevado índice de cumplimiento al tratamiento con tolterodina LS (el 85% de los pacientes cumplieron más del 75%) se asocia con la eficacia y con el perfil favorable de tolerabilidad de la tolterodina LS, fenómenos que explican la elevada proporción de sujetos (71%) que completaron el estudio. Este índice de cumplimiento hasta el final del protocolo es ligeramente superior al referido para tolterodina LI (70% y 62% de los pacientes que completaron 9 y 12 meses de tratamiento, respectivamente,^{10,11} y coincide con eficacia y tolerabilidad superiores de la tolterodina LS en comparación con la formulación LI.¹⁶ No hubo evidencia de aumento de la incidencia de efectos adversos con la exposición farmacológica a largo plazo (tabla 1). Se refirió sequedad bucal menos frecuentemente (13% *versus* 23%) y fue de menor intensidad (figura 1) en comparación con el estudio a corto plazo. Otros efectos adversos comúnmente asociados con la terapia antimuscarínica (por ejemplo, alteraciones visuales, mareos, somnolencia y retención urinaria aguda) ocurrieron con menor frecuencia en este estudio abierto de 12 meses que en la fase a doble ciego de 12 semanas. En conjunto, los hallazgos sugieren el perfil favorable de tolerancia de la tolterodina LS durante el tratamiento a largo plazo.

El análisis en la población que completó el estudio permite la evaluación de los efectos del tratamiento en estos enfermos (sin abandonos) en relación con sus propios registros basales. El análisis de eficacia se efectuó en la población que culminó el estudio y no en la población con intención de tratamiento (IT) porque este método es más apropiado cuando se estima un efecto en un estudio de una única ramificación. El análisis IT requeriría ajustes en función de los pacientes que interrumpieron el protocolo en forma prematura. La inclusión de datos de los enfermos que interrumpen en distintos momentos introduce sesgo. Sin embargo, el análisis de la población que se sabe responde a la medicación antimuscarínica podría sobrestimar la eficacia del tratamiento.²¹ La mejoría significativa de los síntomas de VH que se observó en aquellos enfermos que recibieron tolterodina LS durante la fase de 12 semanas a doble ciego se mantuvo a lo largo del estudio abierto de 12 meses (tabla 2), fenómeno que sugiere que no aparece tolerancia a la tolterodina al menos durante 12 meses. Este hecho también se ilustra con el mantenimiento de la eficacia en la población que completó los 15 meses de terapia. Los hallazgos coinciden con aquellos que se observaron en terapia a largo plazo con tolterodina LI.^{10,11}

La percepción de los pacientes en relación con el tratamiento es un parámetro importante en términos de eficacia. Las consecuencias de la VH sobre la calidad de vida son significativas; incluyen malestar, vergüenza, pérdida de la confianza y alejamiento de la vida social.²² Es por ello que el alivio de los síntomas y la percepción de la función vesical son elementos críticos para el éxito de cualquier tratamiento. En este estudio, en aproximadamente el 75% de los enfermos, la percepción de la condición vesical mejoró y alrededor del 50% refirió mejoría en su sensación de urgencia durante el tratamiento prolongado con tolterodina. Estos resultados son particularmente importantes dado que el 35% de la población experimentó eficacia escasa con tratamientos anteriores.¹

El trabajo muestra que el perfil favorable de seguridad, tolerancia y eficacia de tolterodina LS que se observa durante tratamientos cortos (por ejemplo, 12 semanas) se mantiene durante la terapia prolongada (por ejemplo, 12 meses); los resultados avalan el uso de tolterodina LS en el manejo de los síntomas de VH a largo plazo. El empleo clínico de tolterodina LS parece ser más conveniente, asociarse con menos efectos adversos y con menos episodios de incontinencia en pacientes con VH.

Puesta al día y consecuencias

Los resultados de este estudio abierto complementario a largo plazo coinciden con los hallazgos de estudios cortos que mostraron que la tolterodina LS representa un tratamiento eficaz, seguro y

tolerable en pacientes con VH. Este perfil favorable de la tolterodina a largo plazo también coincide con resultados similares de terapia prolongada con tolterodina LI.^{10,11} Además, la eficacia clínica del uso a largo plazo de tolterodina LS se confirma aun más con una publicación reciente de mejoría significativa en la calidad de vida en más de 1 000 pacientes con VH que recibieron tolterodina LS durante 12 meses.²² La percepción del beneficio terapéutico por parte del paciente es una variable importante de evolución en el tratamiento de VH porque si bien la patología no compromete la vida los enfermos se alejan de su vida social a causa de los síntomas.²² La capacidad de la tolterodina LS para mejorar los parámetros miccionales y la condición vesical en forma sostenida y a largo plazo es crítica para que se produzca mejoría de la calidad de vida en enfermos con síntomas de VH.

La eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de la tolterodina LS y de otro agente antimuscarínico ampliamente usado, la oxibutinina LS, se compararon en estudios a corto plazo pero no en investigaciones prolongadas; los resultados varían según el trabajo y los parámetros de medición. En dos ensayos cortos^{23,24} la tolterodina LS fue superior a la oxibutinina LS en la percepción de la condición vesical²³ y en la gravedad y frecuencia de sequedad bucal.^{23,24} No se registraron diferencias significativas entre los dos fármacos en los parámetros miccionales clave, como promedio de episodios semanales de incontinencia urinaria por urgencia y número total de episodios de incontinencia.²⁴ Se ha visto que la oxibutinina LS disminuye más la cantidad promedio de micciones por semana respecto de la tolterodina LS.²⁴ Aunque la eficacia de la oxibutinina ha sido bien documentada en estudios clínicos de corta duración,^{23,24} su utilidad potencial para terapia prolongada puede verse comprometida por la elevada frecuencia con que ocasiona sequedad bucal.^{6,7,25}

El autor manifiesta que es asesor de Lilly y Pfizer; conferencista de Merck, Lilly, Pfizer y Medtronic; accionista de Merck; investigador de Medtronic, Lilly, Merck, Pfizer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kreder K, Mayne C, Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Eur Urol* 2002;41:588-95.
2. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, et al. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003;326:841-4.
3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327-36.
4. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760-6.
5. Andersson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology* 2002;60:13-20.
6. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, et al. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998;81:801-10.
7. Drutz HP, Appell RA, Gleason D, et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:283-9.
8. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001;41:636-44.
9. Chancellor MB. Tolterodine: selectivity for the bladder over effects of visual accommodation. *J Urol* 2000;163:229.
10. Abrams P, Malone-Lee J, Jacquetin B, et al. Twelve-month treatment of overactive bladder: efficacy and tolerability of tolterodine. *Drugs Aging* 2001;18:551-60.
11. Appell RA, Abrams P, Drutz HP, et al. Treatment of overactive bladder: long- term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol* 2001;19:141-7.
12. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995;6:243-62.
13. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al. A medium-term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:988-93.
14. Echols K, Verma U, Policaro F, et al. Idiopathic bladder hyperactivity and Ditropan: An efficacy and compliance issue. *Obstet Gynecol* 2000;95 (4 Suppl 1):S24.
15. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-4.
16. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, et al. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-21.

17. Olsson B, Szamosi J. Multiple dose pharmacokinetics of a new once daily extended release tolterodine formulation versus immediate release tolterodine. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:227-35.
18. Jonas U, Hofner K, Madersbacher H, et al. Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence, and urgency: urodynamic evaluation. The International Study Group. *World J Urol* 1997;15:144-51.
19. Larsson G, Hallen B, Nilvebrant L. Tolterodine in the treatment of overactive bladder: analysis of the pooled phase II efficacy and safety data. *Urology* 1999;53:990-8.
20. Siami P, Seidman LS, Lama D. A multicenter, prospective, open-label study of tolterodine extended-release 4 mg for overactive bladder: the speed of onset of therapeutic assessment trial (STAT). *Clin Ther* 2002;24:616-28.
21. Rovner ES, Wein AJ. Once-daily, extended-release formulations of antimuscarinic agents in the treatment of overactive bladder: a review. *Eur Urol* 2002;41:6-14.
22. Kelleher CJ, Kreder KJ, Pleil AM, et al. Long-term health-related quality of life of patients receiving extended-release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manag Care* 2002;8 (19 Suppl):S616-30.
23. Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Curr Med Res Opin* 2002;18:177-84.
24. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-95.
25. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology* 1997;50 (6A Suppl):90-6.

Trabajos Distinguidos, Urología, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada