

## Informes SIIC

### EL MEJOR TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL DEBE SER PERSONALIZADO

#### *Estudio para Evaluar los Beneficios de Probar Todos los Inhibidores de la Fosfodiesterasa 5 Disponibles*

Skövde, Suecia:

Un esquema de tratamiento que permita que los pacientes con disfunción eréctil prueben todos los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se asocia con tasa de respuesta cercana al 90%. La preferencia primaria del paciente se basa en la duración prolongada del efecto y el inicio rápido parece tener menor importancia.

Fuente científica:

[ **European Urology** 49(5):900-907, May 2006 ] – aSNC

Autores

Ströberg P, Hedelin H

La disfunción eréctil (DE) -un trastorno frecuente en los hombres a partir de la edad media de la vida- puede tener origen orgánico, psicógeno o mixto. El tratamiento se realiza por vía oral a demanda con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IFDE5) como el sildenafil. Debido a la falta de datos confiables sobre la superioridad de un IFDE5 respecto de otro, actualmente se considera que un paciente debería tener la oportunidad de probar los 3 IFDE5 disponibles en el mercado y elegir uno que se adecue a su preferencia y a la de su pareja.

Por ello, los autores realizaron un estudio en el que los pacientes con DE pudieran probar todos los IFDE5 disponibles.

El estudio se llevó a cabo entre junio de 2003 y febrero de 2005 en Suecia con pacientes ambulatorios con DE a quienes se ofreció la posibilidad de probar la dosis máxima de 8 tabletas con menor duración de acción (4 tabletas de 100 mg de sildenafil y 4 tabletas de 20 mg de vardenafil) y 8 tabletas con duración de acción prolongada (20 mg de tadalafil).

Los autores recomendaron a los pacientes comenzar con drogas de acción corta y no mezclar las drogas. También se les pidió que emplearan todas las tabletas de una sustancia antes de probar otra y que no tomaran más de una tableta por día.

Los pacientes fueron seguidos cada 3 meses mediante comunicación telefónica o visitas al consultorio. Al final de estudio, se registró el tiempo en consumir las dosis prescritas, la droga de preferencia para renovar y la razón de la preferencia.

Del total de 186 pacientes, 34% no habían recibido tratamiento previo y 66% estaban en tratamiento por DE.

La edad media de los pacientes era 58 años (28 a 75 años) con DE orgánica en 33%, psicogénica en 17% y mixta en 50%. La duración promedio de la DE fue de 5 años.

El tratamiento previo al estudio fue sildenafil (76 pacientes), vardenafil (6 pacientes), tadalafil (32 pacientes) y terapia intrauretral o con inyecciones (6 pacientes). El tiempo promedio de tratamiento previo fue de 2.8 años.

La respuesta global al tratamiento fue de 89%: 165/186 pacientes tuvieron respuesta positiva al tratamiento aunque no fueron probadas las 3 drogas. Las 3 drogas fueron probadas por 78% de los pacientes: 81% de los pacientes sin tratamiento previo y 76% de los pacientes tratados previamente. No respondieron al tratamiento 5% de los pacientes. No se observaron diferencias significativas respecto de la elección entre medicaciones de acción prolongada o de acción corta. Dos tercios de los pacientes sin tratamiento previo prefirieron drogas de acción corta. El 19% de los hombres solicitó tanto una droga de acción corta como de acción prolongada.

De los pacientes que tomaron previamente drogas de acción corta 56% cambiaron a drogas de acción prolongada y 10% tratados con drogas de acción prolongada pasaron a drogas de acción corta. Al final del estudio, 26% de los pacientes prefirió el tratamiento que había recibido antes del estudio.

Entre los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, 60% prefirieron drogas de acción corta y de los pacientes tratados previamente, 64% prefirieron drogas de acción prolongada. De los 138 respondedores, todos excepto uno reportaron una preferencia primaria por una sustancia. Mayor número de pacientes con DE leve prefirieron drogas de acción prolongada. En aquellos que prefirieron drogas de acción corta, la razón fue la eficacia en 82% de los pacientes, pocos efectos colaterales en 15% y tiempo corto hasta el inicio en 3%. Los que prefirieron drogas de acción prolongada la razón primaria fue la duración del efecto en 96% y los escasos efectos colaterales en 4% de los pacientes.

No se observaron incidentes fatales durante el estudio. El tiempo medio en consumir todas las tabletas fue 18 semanas.

Un esquema de tratamiento que permita que los pacientes prueben todos los IFDE5 disponibles constituye una opción factible en la práctica clínica diaria que puede conducir a una elevada tasa de respuesta (89%). La preferencia primaria del paciente se basa en la duración prolongada del efecto o eficacia. El inicio rápido parece tener menor importancia.

Los autores concluyen que no hubo diferencias significativas en la preferencia de los pacientes con DE entre drogas de acción corta y drogas de acción prolongada. La elección del tratamiento se basó principalmente en la eficacia o duración del efecto.

---

## DESAFÍOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS COMPLICADAS Y PROSTATITIS

### *Estudio de revisión sobre tratamientos actuales y futuros abordajes terapéuticos*

Straubing, Alemania:

Las infecciones graves del tracto urinario y las prostatitis agudas y crónicas son causa de significativa morbilidad y carga económica, por lo que la terapia antimicrobiana dirigida que se focalice en el espectro antibacteriano y la correcta dosificación, podrán aportar importantes beneficios clínicos y financieros.

Fuente científica:

[ *Clinical Microbiology and Infection* 12(Supl. 3):67-80, May 2006] – aSNC

Autores

Wagenlehner F, Naber K

En el caso de las infecciones del tracto urinario (ITU) la terapia antimicrobiana dirigida, con enfoque en el adecuado espectro antibacteriano y la correcta dosificación, es probable que proporcione importantes beneficios, como reducción de la morbilidad y de los costos asociados y disminución de la resistencia microbiana, con mantenimiento de la eficacia de la clase antibiótica. Las ITU se encuentran entre las patologías microbianas más prevalentes, y representan un costo financiero importante para la sociedad. Mientras que las ITU extrahospitalarias frecuentemente no se complican, casi todas las ITU intrahospitalarias evolucionan hacia entidades muy heterogéneas que producen alteraciones anatómicas, estructurales y funcionales de las vías urinarias, afectación de la función renal, y cursan con patologías concomitantes que disminuyen el estado inmunitario de los pacientes.

A lo largo de las últimas décadas la resistencia microbiana ha llevado a la aparición de uropatógenos responsables de ITU complicadas y prostatitis bacterianas. Las ITU graves y los episodios de prostatitis bacterianas agudas requieren tratamiento empírico inmediato, y frecuentemente hospitalización con administración de antimicrobianos endovenosos; si bien no se pueden predecir los patógenos que se encontrarán en esos casos, generalmente se observan bacterias Gram negativas distintas a la *Escherichia coli* y, en menor cantidad, bacterias Gram

positivas. Para los individuos que pueden ser tratados por vía oral, la ciprofloxacina de liberación prolongada administrada 1 vez al día constituye una opción novedosa eficaz. En los casos de pacientes hospitalizados en quienes se sospecha infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la misma droga por vía endovenosa constituye la elección empírica más lógica, señalan los autores; en los individuos sin factores de riesgo para infección por ese germen se pueden utilizar otras fluoroquinolonas por vía oral o endovenosa como la levofloxacina o la gatifloxacina. El tratamiento de la prostatitis bacteriana aguda debe continuarse durante 2 a 4 semanas con el objetivo de prevenir la aparición de prostatitis crónica.

En los casos de pacientes con ITU o prostatitis bacterianas crónicas, se deberían esperar los resultados de identificación y susceptibilidad del germen para la elección de la terapia antibiótica, ya que los uropatógenos son frecuentemente resistentes debido a las infecciones recurrentes y a que los individuos han recibido múltiples regímenes de tratamiento antibiótico.

Los autores concluyen que el empleo de terapias dirigidas que enfatizan en el espectro antibacteriano y en las propiedades farmacodinámicas de las drogas, aportarán importantes beneficios en términos de reducción de la morbilidad y sus costos asociados, disminuirán la aparición de resistencia y mantendrán la eficacia de la clase antibiótica. Mientras que los agentes antimicrobianos pueden ser clínicamente efectivos contra las ITU, el empleo de medicaciones que presentan solamente actividad marginal contra los patógenos involucrados, puede comprometer la efectividad de las otras drogas de la misma clase y, en algunos casos, reducir la utilidad de agentes terapéuticos pertenecientes inclusive a otras clases antibióticas.

---

## ACTUALIZAN LA EVALUACION Y MANEJO DE LA DISFUNCION ERECTIL

### *Consideraciones en la confección de la historia clínica y en las indicaciones terapéuticas*

Rochester, EE.UU.:

Una gran proporción de la población masculina de edad avanzada presenta algún grado de disfunción eréctil. Una cuidadosa historia clínica y un exhaustivo examen físico permitirán revelar la etiología del cuadro. A su vez, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 representan la primera línea de tratamiento.

Fuente científica:

[ **Mayo Clinic Proceedings** 81(3):385-390, Mar 2006] – aSNC

Autores

Beckman T, Abu-Lebdeh H, Mynderse L

La disfunción sexual masculina incluye la disfunción eréctil (DE), la disminución de la libido, las anormalidades anatómicas, y la disfunción eyaculatoria. La DE se define como la incapacidad de lograr y mantener erecciones lo suficientemente firmes para mantener relaciones sexuales. La DE es frecuente, y afecta millones de hombres en EE.UU. La fisiología eréctil incluye componentes hormonales, vasculares, fisiológicos, neurológicos y celulares. La testosterona es primariamente responsable del mantenimiento del deseo sexual (libido) y ocasionalmente el hipogonadismo se asocia con la DE. Otras causas hormonales de DE incluyen el hipertiroidismo y los prolactinomas. La DE se asocia con factores de riesgo cardiovascular. De hecho, un estudio demostró que los factores de riesgo de la DE y la enfermedad cardiovascular eran prácticamente idénticos, y que los hombres físicamente activos presentaban un riesgo 30% menor de DE que aquellos inactivos. Por eso, los hombres con diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria presentan un riesgo incrementado de DE.

Cuando se elabora la historia clínica de un paciente con DE, las preguntas deben comprender factores de riesgo frecuentes como la enfermedad cardiovascular, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, la hiperlipidemia, la prescripción de medicamentos, el abuso de alcohol, el uso de drogas y los trastornos del humor y del sueño. Además, pueden emplearse cuestionarios validados, diseñados para evaluar la historia sexual. Un examen multisistémico podría revelar indicadores de enfermedad cardiovascular, endocrinopatías o anormalidades neurológicas. Frecuentemente, se solicita el análisis de los niveles de testosterona. Si el paciente presenta hipogonadismo, deberán

evaluarse los niveles de prolactina y de hormona luteinizante (LH, por su sigla en inglés) . Si la prolactina se encuentra elevada y la LH no, entonces deberá realizarse un estudio de imágenes por resonancia magnética del cerebro para descartar la presencia de un adenoma pituitario. Otros estudios de laboratorio que resultan útiles y pertinentes a los factores de riesgo de DE son los niveles de glucosa en ayunas, los lípidos en ayunas y la tirotrófina.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IFD5) representan la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes con DE. Estos agentes han revolucionado el tratamiento de esta entidad desde la introducción del sildenafil en el año 1998, y los expertos han observado que éstos han afectado significativamente la cultura sexual de la población añosa. Inicialmente, existían preocupaciones acerca de los riesgos cardiovasculares asociados con los IFD5, pero estudios posteriores demostraron que estos agentes son generalmente seguros, aún en pacientes con enfermedad coronaria estable. Tres IFD5 se encuentran disponibles en la actualidad: el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil. Cuando estos agentes son indicados, usualmente se comienza con dosis en el rango medio debido a que los efectos adversos tienden a ser dosis dependientes. Los pacientes son controlados y las dosis, ajustadas según necesidad. Los efectos adversos comunes incluyen la cefalea, el rubor, las molestias gástricas, la diarrea y la congestión nasal. Una contraindicación de la terapia con IFD5 es el tratamiento con nitratos. El alprostadil intrauretral es efectivo en hombres de todas las edades y con una variedad de causas de DE. Este dispositivo es insertado en la punta peneana con un aplicador. Debido al riesgo de síncope, la primera dosis debe ser cuidadosamente controlada por un profesional.

Varias terapias hormonales, incluyendo aquella con testosterona, han sido alguna vez empleadas para el tratamiento de la DE. La testosterona puede administrarse por inyección, parches cutáneos, gel tópico o tabletas orales. Esta terapia se asocia con riesgos potenciales. Por ejemplo, el uso prolongado de altas dosis de andrógenos se asocia con neoplasmas hepáticos, hepatitis fulminante e ictericia colestática. El hipogonadismo es diagnosticado frente a la presencia de síntomas hipogonadales (como libido reducida, declinación cognitiva y debilidad muscular generalizada) y por la presencia de niveles séricos de testosterona en ayunas menores de 200 ng/dL en, al menos, dos oportunidades.

La DE es muy frecuente en los hombres de edad avanzada. El examen de estos pacientes debe incluir una exhaustiva historia clínica, que permita revelar la etiología del cuadro. La mayoría de los tratamientos actúan a través de la relajación del músculo liso vascular y el aumento del flujo sanguíneo peneano.

---

## ACTUALIZACION ACERCA DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE INFERTILIDAD MASCULINA

### *Revisión de los conocimientos disponibles en la actualidad*

Vancouver, Canadá:

Los autores describen el amplio espectro de trastornos que pueden causar infertilidad masculina e indican los medios que se pueden utilizar para diagnosticarlas.

Fuente científica:

[ **Journal of Reproductive Medicine** 51(3):149-156, Mar 2006] – aSNC

Autores

Chow V, Cheung A

Dentro de los casos de infertilidad en la pareja, un tercio puede deberse a factores masculinos y, en el 20% de los casos, pueden coexistir factores del varón y la mujer. Es importante tener un enfoque integral y eficaz para identificar las posibles causas de este padecimiento, para asesorar y tratar en forma apropiada a la pareja.

La evaluación del varón subfértil comienza con una anamnesis dirigida y un examen físico exhaustivos que indaguen acerca de la etiología de la infertilidad. Una de las clasificaciones de este

trastorno comprende 3 categorías: pretesticular, testicular y posttesticular. Sin embargo, alrededor del 25% de los casos permanecen sin diagnóstico certero.

Dentro de los factores pretesticulares y genéticos, se encuentran las alteraciones hormonales, generalmente por el aumento de los niveles de la hormona folículo estimulante. Como sólo el 2% de los casos de infertilidad masculina se deben a patologías endocrinas, las pruebas específicas deberían reservarse para los hombres con oligospermia (

Las anomalías genéticas asociadas a la infertilidad deben investigarse cuidadosamente antes de emplear técnicas de reproducción asistida, ya que pueden transmitirlas a la descendencia. Se encontraron alteraciones del cariotipo en el 13% y 5% de hombres azoospermicos y oligospermicos, respectivamente. En cambio, esta frecuencia es menor al 1% en varones con cuenta espermática normal.

Las anomalías genéticas asociadas a la fibrosis quística existen en el 4.5% de varones infértiles, manifestándose típicamente como azoospermia obstructiva; también puede estar asociada a la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes. En cuanto a las causas testiculares, algunas enfermedades de la infancia pueden disminuir la fertilidad en la vida adulta, siendo las más importantes la criptorquidia y las paperas. La primera, incluso con tratamiento quirúrgico, se relaciona con una posibilidad entre el 13% y el 34% de azoospermia, según sea unilateral o bilateral. Las paperas que ocurren después de la pubertad producirán orquitis en el 30% de los casos, un tercio de los cuales son bilaterales y pueden causar atrofia testicular e infertilidad.

El carcinoma testicular, por otra parte, es relativamente raro, aunque es el cáncer más frecuente en los hombres de entre 15 y 35 años. La infertilidad en estos casos puede deberse a los efectos de la enfermedad en sí o al tratamiento de la misma. Se encuentra oligospermia en >60% de los hombres con cáncer testicular en el momento del diagnóstico.

Un amplio espectro de factores ambientales pueden causar un efecto negativo sobre la espermatogénesis: solventes industriales, radiación, pesticidas, calor, metales pesados, campos electromagnéticos, vibración corporal, ruidos y algunas sustancias con efectos tóxicos como la quimioterapia, cimetidina, sulfasalazina, nitrofurantoína, ketoconazol, tabaco, alcohol y marihuana. Los varicoceles son frecuentes en la población general (15%), pero es mayor en los casos de infertilidad masculina (entre el 30% y el 80%). La varicocelectomía puede mejorar el éxito de los tratamientos de reproducción asistida (TRA).

Las causas posttesticulares de infertilidad están relacionadas con cualquier condición que altere el proceso eyaculatorio u obstruya los conductos. Estas condiciones pueden ser neurológicas (diabetes, esclerosis múltiple, disecciones terapéuticas, etc.), farmacológicas (alfa bloqueantes) y quirúrgicas, entre otras.

Existen diversas pruebas para investigar la infertilidad masculina. La primera es el análisis del semen; se debe tener en cuenta que los valores inferiores a los de referencia no excluyen la fertilidad normal. También se pueden determinar los niveles de especies de oxígeno reactivo en el líquido seminal, los anticuerpos antiespermatozoides y la presencia de espermatozoides en la orina como consecuencia de la eyaculación retrógrada. Otras pruebas disponibles se orientan a detectar patologías endocrinas, genéticas, morfológicas e histológicas.

Cuando, a pesar de una investigación exhaustiva, no se puede diagnosticar o corregir la causa de subfertilidad masculina, existen TRA válidos para lograr el embarazo. En estos casos se debe contemplar el asesoramiento genético, ya que el uso de técnicas como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides puede transmitir patologías genéticas a la descendencia.

---

## EL DUTASTERIDE ES EFECTIVO EN LA HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PROSTATA

*Revisión de los trabajos publicados al respecto desde el año 1966*

Wingate, EE.UU.:

Según lo demuestran los ensayos clínicos realizados hasta el momento, el dutasteride resulta efectivo en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna sintomática, con costo y perfil de efectos adversos similares a los observados con el uso de

finasteride.

Fuente científica:

[ *Annals of Pharmacotherapy* 40(4):658-665, Abr 2006] – aSNC

Autores

Dolder C

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento han demostrado la efectividad del tratamiento con dutasteride en la hiperplasia prostática benigna (HPB) con respecto a la administración de placebo, con una eficacia probablemente similar a la asociada con el finasteride. Sin embargo, aún se requieren estudios que investiguen la existencia de diferencias clínicamente significativas entre ambos agentes.

La HPB es el agrandamiento benigno de la glándula prostática, muy frecuente en los hombres de EE.UU. Entre los síntomas del tracto urinario inferior causados por esta entidad se incluyen la urgencia miccional, la nocturia y la reducción de la fuerza del chorro miccional. En forma ocasional, la HPB se asocia con complicaciones como la infección del tracto urinario y la retención urinaria aguda. Por eso, en los hombres de edad avanzada, la HPB es una causa frecuente de morbilidad que produce síntomas molestos, los cuales impactan negativamente en su calidad de vida. La próstata se compone de tejido epitelial glandular en un estroma de tejido conectivo y músculo liso. El tejido epitelial se encuentra predominantemente bajo el control androgénico, mientras que el músculo liso presenta receptores  $\alpha$ -1-adrenérgicos. La participación de la actividad agonista androgénica y  $\alpha$ -1 en la aparición de síntomas del tracto urinario inferior en los pacientes con HPB ha determinado la expansión del uso de antagonistas androgénicos (como los inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa) y de antagonistas  $\alpha$ -1 en estos pacientes. El principal objetivo en el tratamiento de los pacientes con HPB sintomática es mejorar el flujo urinario sin que aparezcan efectos adversos molestos. En general, las opciones terapéuticas incluyen la conducta expectante, la modificación conductual, la terapia farmacológica y la intervención quirúrgica. Los tratamientos farmacológicos usualmente se inician sólo cuando los síntomas alcanzan una intensidad de moderada a grave, e incluye el uso de un antagonista  $\alpha$ -1 (como alfuzosin, tamsulosin o terazosin), un inhibidor de la 5- $\alpha$ -reductasa (como dutasteride o finasteride) o una combinación de los dos agentes anteriores. Ambas clases de fármacos son efectivos en la mejoría de los síntomas del tracto urinario inferior, pero algunos agentes, como el finasteride, demuestran beneficios adicionales, como una reducción del riesgo de retención urinaria. El dutasteride se ha unido al finasteride como opción terapéutica en el tratamiento de la HPB. El autor del presente artículo analiza su farmacología, seguridad y eficacia, y evalúa su papel con relación al finasteride. Para eso, llevó a cabo una revisión de los artículos publicados desde el año 1966 con relación al dutasteride. El dutasteride ha sido aprobado para el tratamiento de la HPB sintomática para mejorar los síntomas urinarios, reducir el riesgo de retención urinaria aguda y disminuir la necesidad de intervenciones quirúrgicas. Con respecto al placebo, se ha demostrado que el dutasteride mejora significativamente los síntomas de la HPB, y reduce la incidencia de retención urinaria aguda y de necesidad de cirugía, además de mejorar la calidad de vida. Los costos del dutasteride y el finasteride, así como su eficacia y sus perfiles de efectos adversos, resultan similares. Los efectos adversos más comunes del uso de dutasteride incluyen la infección en oído, nariz y garganta, cefaleas, vértigo y dolor musculoesquelético. Hasta la actualidad, no se ha demostrado que el dutasteride brinde una ventaja clara sobre el finasteride. Por su parte, aunque se conoce que el primero presenta un mecanismo de acción particular y diferente del correspondiente al finasteride, el significado clínico de esta diferencia aún no resulta claro. El dutasteride es un agente inhibidor de la 5- $\alpha$ -reductasa aprobado para el tratamiento de la HPB sintomática. Su empleo mejora los síntomas urinarios y reduce el riesgo de retención urinaria y de necesidad de intervención quirúrgica. Su eficacia, costo y perfil de efectos adversos resulta similar a los observados con el uso de finasteride.