

Informes SIIC

INFLUENCIA DE LA TERAPIA PARA HIPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA EN EL FUNCIONAMIENTO SEXUAL

Resultados de una revisión de los artículos relevantes publicados entre 1984 y 2005

Swansea, EE.UU.:

La hipertrofia prostática benigna con síntomas del tracto urinario inferior se relaciona con disfunciones sexuales, por lo que los autores recomiendan tener en cuenta este aspecto en la elección del tratamiento quirúrgico o farmacológico.

Fuente científica:

[**Clinical Therapeutics** 28(1):13-25, Ene 2006] – aSNC

Autores

Miner M, Rosenberg MT, Perelman MA

La hipertrofia prostática benigna (HPB) es un trastorno frecuente en los hombres mayores y puede asociarse con síntomas del tracto urinario inferior (STUI), los cuales aumentan el riesgo de disfunción sexual, incluyendo las disfunciones de la erección (DE), de la eyaculación (DEY) y un menor deseo sexual.

La sexualidad es un elemento importante del bienestar individual y de la calidad de vida de las personas. Una encuesta multinacional reveló que en los hombres entre 50 y 80 años existe una alta prevalencia de disfunción sexual, la cual aumenta con el envejecimiento y con enfermedades como diabetes, depresión, cardiopatías y STUI relacionados con HPB.

Debido a la proximidad del tejido prostático con la uretra, los pacientes con HPB a menudo presentan STUI como urgencia y mayor frecuencia miccional, nocturia y tenesmo vesical. Estos síntomas aumentan con la edad y pueden acompañarse de complicaciones como hematuria, infecciones recurrentes del tracto urinario inferior, obstrucción del vaciado vesical e insuficiencia renal. Si bien los STUI son molestos para muchos pacientes con HPB, la gravedad de los síntomas no siempre se correlaciona con el tamaño prostático.

Los autores recalcan la importancia de que los profesionales y los pacientes conozcan la variedad de tratamientos disponibles para la HPB, los STUI y sus efectos sobre el funcionamiento sexual; por ello realizaron una exhaustiva revisión bibliográfica de los artículos relevantes publicados entre 1984 y 2005.

Ante los casos de HPB con síntomas leves o que no afectan la calidad de vida de los individuos, se puede optar por una vigilancia expectante. En este caso, no se administra ningún tratamiento y el paciente debe acudir a controles periódicos con su médico de cabecera o urólogo mientras adopta medidas simples para aliviar los STUI: reducir la ingesta líquida antes de dormir y disminuir el consumo general de cafeína y alcohol.

El tratamiento quirúrgico de la HPB es una opción adecuada cuando los síntomas asociados son muy molestos, cuando existen complicaciones como retención urinaria aguda o cuando los tratamientos conservadores no produjeron mejorías significativas. La resección transuretral de la próstata es el procedimiento preferencial, pero sus riesgos relacionados incluyen la disfunción sexual (DE, DEY), irritación local, contractura del cuello vesical, infecciones del tracto urinario y hematuria.

La termoterapia transuretral por microondas y la ablación transuretral con aguja son dos alternativas terapéuticas mínimamente invasivas, aunque no están exentas de riesgos, ya que pueden producir irritación local, retención urinaria y dilación de la cateterización. Estudios previos mostraron que, además, la primera intervención tiene mayores tasas de DEY en relación a la

segunda: 16% y 4%, respectivamente.

Los alfa1-bloqueantes relajan el tejido muscular liso de la próstata y el cuello vesical, mitigando los STUI. Dentro de ellos, sólo la alfuzosina y la tamsulosina son uroselectivos y tienen un mayor efecto en el tracto urinario inferior que en el sistema cardiovascular, lo que disminuye los potenciales efectos adversos relacionados a la hipotensión como la astenia, los mareos y la hipotensión ortostática.

La acción hormonal de los inhibidores de la 5-alfa-reductasa (5ARI) inhibe el crecimiento prostático. Se recomienda la administración de estos fármacos (dutasteride o finasteride) en los casos de un notable agrandamiento glandular con riesgo de progresión de la HPB, aunque sus desventajas incluyen una disminución de la libido, disfunción de la erección y de la eyaculación. Una alternativa terapéutica válida para los pacientes con STUI poco tolerables y agrandamiento prostático demostrado es la combinación de alfa1-bloqueantes y 5ARI, ya que se reducen los riesgos de progresión de la hipertrofia glandular, de la retención urinaria aguda y de la necesidad de resecciones quirúrgicas de la HPB. La afección del funcionamiento sexual causada por la combinación de estos fármacos suele ser mayor a la observada con la monoterapia.

Al finalizar, los autores recuerdan que existen numerosos tratamientos quirúrgicos y farmacológicos para aliviar los STUI. Recomiendan tener en cuenta los efectos de cada alternativa terapéutica no sólo sobre la HPB, sino también sobre la calidad de vida del paciente, incluyendo los aspectos relacionados con el funcionamiento sexual.

EFECTOS DE LA TOXINA BOTULINA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE VEJIGA DOLOROSA

Estudio en 14 pacientes

Perugia, Italia:

En los pacientes afectados por el síndrome de la vejiga dolorosa, el tratamiento a través de inyecciones intravesicales de toxina botulínica A produce reducción significativa del dolor y de la frecuencia miccional, además de aumentar la capacidad vesical cistométrica.

Fuente científica:

[**European Urology** 49(4):704-709, Abr 2006] – aSNC

Autores

Giannantoni A, Costantini E, Di Stati SM

Las inyecciones intravesicales de toxina botulínica A (TBA) son efectivas en el manejo a corto plazo del síndrome de la vejiga dolorosa (SVD). A través de la modulación de la actividad de las fibras aferentes C dentro de las paredes vesicales, la TBA mejora significativamente los parámetros urodinámicos y reduce el dolor vesical y la frecuencia miccional.

El SVD se caracteriza por un dolor suprapúbico relacionado con el llenado vesical, asociado con síntomas adicionales como el aumento de la frecuencia miccional diurna y nocturna y sin la presencia comprobada de una infección urinaria o de otra patología. El trastorno es crónico, y presenta un gran impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes afectados. Varias causas han sido señaladas en la patogénesis de esta condición, como infecciones, respuesta autoinmune, reacción alérgica, inflamación neurogénica, disfunción epitelial y susceptibilidad heredada. Sin embargo, su etiología aún resulta desconocida. Una serie de tratamientos farmacológicos han sido empleados para tratar esta patología; actualmente, entre las modalidades nuevas y potencialmente efectivas, la terapia intravesical con TBA se encuentra bajo investigación. Al respecto, se ha demostrado que las inyecciones intravesicales con este agente son efectivas en el tratamiento de la sobreactividad del detrusor tanto neurogénica como no neurogénica. Indicios experimentales y clínicos recientes sugieren también un efecto de la TBA sobre las fibras aferentes C, lo cual explicaría el efecto antinociceptivo sobre el tejido vesical en modelos de cistitis química en animales y en pacientes con cistitis intersticial. Recientemente, se ha demostrado la habilidad de un derivado catalíticamente activo de la TBA para bloquear la secreción de las vesículas en los ganglios neuronales dorsales, con relación a la liberación de sustancia P y glutamato, los cuales participan en la transmisión nociceptiva aferente hacia el sistema nervioso central. Estos indicios

apoyan la aplicación clínica de la TBA en el tratamiento de los trastornos vesicales hipersensitivos en los humanos. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia y la tolerancia del tratamiento intravesical con TBA en pacientes con SVD asociado con un aumento de la frecuencia miccional y refractario a las modalidades terapéuticas convencionales.

El estudio incluyó a 12 mujeres y 2 hombres, quienes bajo anestesia general, recibieron inyecciones de 200 U de TBA diluías en 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%. Las inyecciones fueron realizadas en la submucosa del trigono y suelo vesical, bajo control citoscópico. Antes del tratamiento, y 1 y 3 meses después, todos los pacientes fueron sometidos a evaluación clínica, citoscopia y estudios urodinámicos, además de responder a una escala visual análoga de dolor.

En general, el 85.7% de los pacientes (n=12) manifestaron una mejoría subjetiva luego de 1 y 3 meses del procedimiento. El puntaje de la escala visual análoga de dolor se redujo en forma significativa al mes y a los 3 meses de la intervención, al mismo tiempo que las frecuencias miccionales diurna y nocturna se redujeron y la capacidad cistométrica vesical aumentó. Dos pacientes manifestaron presentar un vaciamiento vesical incompleto. Con relación a los efectos adversos sistémicos, éstos no se detectaron durante el tratamiento ni después de éste.

Los resultados del presente trabajo demuestran que la inyección intravesical de TBA produce una mejoría significativa del dolor en la mayoría de los pacientes afectados por el SVD. Por su parte, el aumento de la capacidad vesical y la reducción de la frecuencia miccional observadas en el seguimiento al mes y a los 3 meses de la intervención, podrían ser explicados por la habilidad de la TBA de extenderse hacia los tejidos cercanos, por lo cual, al menos las paredes laterales de la vejiga podrían haber sido influidas por la acción de dicha neurotoxina.

LA SOLIFENACINA MEJORA TODOS LOS SINTOMAS DEL SINDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA

Revisión de 4 estudios aleatorizados

Sheffield, Reino Unido:

La administración de 5 ó 10 mg de solifenacina a los pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva mejora significativamente todos los síntomas componentes de éste y se asocia con una buena tolerabilidad.

Fuente científica:

[*International Journal of Clinical Practice* 60(8):959-966, Ago 2006] – aSNC

Autores

Chapple CR, Cardozo L, Steers WD, Govier FE

El tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) con solifenacina resulta eficaz y bien tolerado.

El SVH es un trastorno crónico caracterizado por una incontinencia miccional de urgencia, usualmente asociada con nocturia. En la definición del SVH y la consideración de sus componentes individuales, se ha destacado el significativo papel de la urgencia, ya que ésta resulta esencial para la aparición de los otros síntomas a partir de la reducción del tiempo en que la micción puede ser demorada. De esta manera, aumenta la frecuencia de las micciones y se reduce el volumen evacuado en cada una de éstas. Los síntomas de almacenamiento vesical presentan un importante efecto sobre todas las áreas de la calidad de vida de los pacientes afectados, las que incluyen los campos del funcionamiento social, psicológico y laboral. La terapia de los trastornos crónicos y que no amenazan la vida del paciente, como el SVH, debe concentrarse en el beneficio de éste a través de la consideración de los resultados percibidos por él en lugar de tomar en cuenta sólo la resolución de los síntomas. La eficacia del tratamiento del SVH debe ser considerada junto a la tolerabilidad, ya que una baja incidencia de eventos adversos mejora la adhesión a la terapia. Este equilibrio entre eficacia y tolerabilidad debe proveer beneficios evidentes para el paciente desde su propia perspectiva y promover la persistencia en el tratamiento. Desafortunadamente, muchos agentes antimuscarínicos, especialmente los más antiguos, presentan una eficacia clínica modesta y se asocian con efectos colaterales desfavorables, lo que determina una baja persistencia en el

tratamiento. Los fármacos antimuscarínicos representan el pilar de la farmacoterapia del SVH y ejercen su acción a través del bloqueo competitivo de la unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos dentro de varios compartimentos histológicos de la vejiga. El succinato de solifenacina es un agente antimuscarínico oral de administración diaria, que *in vitro* presenta selectividad para el tejido vesical sobre las preparaciones salivares. Se ha demostrado que la solifenacina es eficaz en el tratamiento del SVH, según los resultados de 4 estudios controlados por placebo que incluyeron más de 3 000 pacientes. Debido a que los protocolos de estas investigaciones fueron similares, los autores del presente artículo pudieron agrupar sus datos para evaluar en forma objetiva la eficacia y la tolerabilidad de la administración diaria de 5 y 10 mg de solifenacina en la reducción de los síntomas del SVH.

Entre los pacientes de los cuales se disponían datos para el presente análisis, 552 fueron asignados a recibir 5 mg diarios de solifenacina, 1 158 fueron tratados con 10 mg de ésta y 1 138 recibieron placebo. Con relación a los pacientes que recibieron este último, aquellos tratados con 5 ó 10 mg de solifenacina demostraron una mejoría significativa en todos los síntomas del SVH. Así, el tratamiento con 5 mg de solifenacina produjo una reducción de 66.1% en los episodios de urgencia, mientras que la administración de 10 mg diarios se asoció con una reducción de éstos de 70.0%. La administración de placebo redujo estos episodios en 40%. Por su parte, ambos esquemas terapéuticos redujeron la incontinencia miccional en 100%, mientras que la administración de placebo lo hizo en 63.6%. La frecuencia miccional se redujo en 19.4%, 22.5% y 12.0%, respectivamente, mientras que los episodios de nocturia lo hicieron en 35.5%, 36.4% y 25.0%. Por su parte, el volumen evacuado por cada micción aumentó significativamente luego de la terapia con 5 ó 10 mg de solifenacina (en 19.0% y 25.7%, respectivamente) con respecto a lo observado con la administración de placebo (aumento de 3.1%). El 29% de los pacientes que recibieron 5 mg diarios de solifenacina y el 25% de quienes recibieron 10 mg diarios no presentaron episodios de urgencia miccional al final de la evaluación, mientras que en los pacientes tratados con placebo, esta tasa fue de 15%. El tratamiento con solifenacina fue bien tolerado, y la mayoría de los efectos adversos observados fueron de leves a moderados. Los más frecuentes fueron sequedad bucal, constipación y visión borrosa.

Los resultados de la presente revisión demuestran que el tratamiento del SVH con 5 ó 10 mg diarios de solifenacina se asocia con significativas mejorías de todos sus síntomas componentes.

ACTUALIZAN EL MANEJO DEL SINDROME DE LA VEJIGA HIPERACTIVA

Descripción de los mecanismos reguladores de la contracción vesical

Sheffield, Reino Unido:

En las funciones de llenado y vaciamiento vesical participan receptores y transmisores específicos. Al respecto, el síndrome de vejiga hiperactiva parece ser consecuencia de la pérdida de inhibición o la excitabilidad anormal en varios niveles del sistema nervioso o en el músculo liso vesical. En su tratamiento se emplean cada vez con mayor frecuencia agentes antimuscarínicos selectivos, como la oxibutinina y la tolterodina.

Fuente científica:

[*Journal of the Turkish German Gynecological Association* 7(2):146-157, Jun 2006] – aSNC

Autores

Canda AE, Cross RL, Chapple CR

El tracto urinario inferior (TUI) está conformado por la vejiga urinaria y la uretra. La primera presenta fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas que mantienen las fases de llenado y vaciamiento vesical. La aparición de síntomas del TUI refleja una alteración en la función de depósito de éste. Al respecto, el síndrome de vejiga hiperactiva (SVH) parece tener lugar como consecuencia de la pérdida de inhibición o la excitabilidad anormal en varios niveles de los sistemas nerviosos central y periférico y del músculo liso vesical.

La contracción de la vejiga urinaria se encuentra principalmente bajo el control del sistema nervioso parasimpático a través de receptores muscarínicos. En la micción normal, la contracción del músculo detrusor se encuentra mediada predominantemente por el subtipo M3 de dichos receptores, aunque los receptores M2 los superan en cantidad. La activación de estos últimos causa la contracción del detrusor en forma indirecta a través de la inhibición de la relajación del músculo liso por los adrenoreceptores β (AR β). En el urotelio vesical también se ha detectado la presencia de receptores muscarínicos, lo cual indica que este tejido también parece recibir inervación parasimpática. Por su parte, cuando se libera norepinefrina de los nervios adrenérgicos de la vejiga, la estimulación de los AR β causa relajación del detrusor a partir del aumento de AMPc (lo cual, a su vez, activa la proteinquinasa A). Existen tres subtipos de estos receptores en el músculo detrusor, aunque el tipo AR β 3 parecer ser el más importante en la relajación de éste. En la vejiga se han detectado receptores adrenoreceptores α (AR α), aunque su significado funcional aún se desconoce.

Se ha demostrado que la atropina inhibe más del 95% de las contracciones eléctricas evocadas en el músculo detrusor. El sistema purinérgico desempeña un importante papel en las funciones sensorial y motora de la vejiga. Al respecto, el ATP representa un importante transmisor de excitación, el cual se libera con el estiramiento mecánico y la estimulación eléctrica de la vejiga. La contribución de las fuentes no neuronales de ATP es mucho mayor que la de las fuentes neuronales (84% y 16%, respectivamente). La L-arginina representa un importante neurotransmisor inhibitorio en el TUI; la enzima responsable de su síntesis es la óxido nítrico sintetasa. La histamina contrae el músculo liso vesical a través de receptores H1 localizados en éste. Los prostanoideos (prostaglandinas y tromboxanos) son sintetizados por la ciclooxigenasa en el músculo detrusor y la mucosa vesical, y se ha demostrado que las prostaglandinas F2 α , E1 y E2 contraen el músculo detrusor, cuya respuesta parece ser lenta. Por su parte, aún no resulta claro el papel de los neuropéptidos como el polipéptido intestinal vasoactivo, las endotelinas, las taquininas y la angiotensina, en la función del músculo detrusor.

El SVH afecta la calidad de vida de los pacientes que lo presentan. Su diagnóstico se basa en la presencia de urgencia miccional, con incontinencia o sin ésta, acompañada frecuentemente de nocturia. En el manejo inicial del paciente con SVH, la terapia conductual representa un aspecto de gran importancia. Los ejercicios pelvianos refuerzan el piso de la pelvis y producen la inhibición de las contracciones involuntarias del detrusor. En la actualidad, los agentes antimuscarínicos son considerados como las drogas más efectivas en el manejo del SVH, aunque se asocian con efectos adversos como sequedad bucal, constipación y visión borrosa. En el pasado, el tratamiento del SVH comprendía la administración de agentes antimuscarínicos no selectivos, pero en la actualidad se emplean cada vez más, agentes con mayor selectividad. La oxibutinina presenta una elevada afinidad en particular por los receptores M1 y M3, y representa la droga con respecto a la cual son comparados los nuevos tratamientos en estudio. La sequedad bucal es el efecto adverso más frecuentemente observado con su uso. La tolterodina es un antagonista competitivo específico y potente de los receptores muscarínicos. Una dosis de 2 mg de este agente dos veces por día presenta una efectividad equivalente a la de 5 mg 3 veces por día de oxibutinina. La tolterodina es bien tolerada y costoefectiva en el tratamiento del SVH. La solifenacina es un antagonista selectivo del receptor M3; la administración de 5 ó 10 mg de este agente se asocia con efectividad y un nivel aceptable de efectos adversos anticolinérgicos.

En la mayoría de los casos, el SVH no es curado sino que sus síntomas son reducidos, lo cual produce una mejoría de la calidad de vida de los pacientes afectados. Su tratamiento se basa en la combinación de la modificación conductual y la farmacoterapia. Con relación a ésta, en la actualidad se prescriben cada vez con mayor frecuencia, drogas antimuscarínicas selectivas.