

## Novedades distinguidas

Artículos escogidos, recientemente editados por revistas estratégicas. Las novedades de la sección son redactadas por los médicos que integran la agencia aSNC, brazo periodístico de SIIC.

### 11 - Ciprofloxacina de Liberación Prolongada para el Tratamiento de Infecciones Urinarias y Pielonefritis

Drugs and Aging 21(1):55-64 2004

---

*Fue aprobada por la FDA estadounidense para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas y no complicadas. Esta formulación mostró eficacia y tolerancia similar a la informada con la fórmula de liberación inmediata.*

---

La ciprofloxacina de liberación prolongada (LP) utiliza una tableta de doble capa recubierta diseñada para enlentecer la liberación de la droga, prolongando de esta manera el período de absorción. La primera de las capas libera aproximadamente el 35% de la droga inmediatamente después de la administración. La segunda capa libera el 65% de la dosis a una tasa más lenta.

Esto permite una única administración diaria, lo que confiere comodidad y beneficios en cuanto a la adhesión. Recientemente fue aprobada por la FDA estadounidense para el tratamiento de infecciones urinarias (ITU) no complicadas causadas por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* y *Staphylococcus saprophyticus*, y para las ITU complicadas causadas por *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*, así como para pielonefritis agudas no complicadas por *E. coli*.

Las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas luego de la administración de ciprofloxacina LP 500 mg o 1 000 mg fueron mayores que las observadas con la administración de 250 mg o 500 mg de liberación inmediata. Los valores para el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de 0 a 24 horas fueron similares para la liberación prolongada de 500 mg y 1 000 mg y para la de 250 mg o 500 mg dos veces al día. Estudios realizados en hombres sanos no informaron acumulación de la fórmula de liberación prolongada administradas en una dosis estable. La biodisponibilidad relativa de las formulaciones con liberación inmediata y prolongada se sitúa en el 97% a 98%.

Esta nueva presentación puede administrarse independientemente de las comidas, ya que no se detectaron diferencias clínicamente relevantes con respecto a la ingesta, sólo un ligero retraso en el tiempo necesario para alcanzar una concentración plasmática máxima. Aunque puede ser administrada con comidas que contienen leche, la administración

concomitante con productos fortificados con calcio debería evitarse porque puede disminuir su absorción. La ciprofloxacina se distribuye en una amplia variedad de tejidos y fluidos corporales, alcanza concentraciones elevadas en el riñón, hígado y vesícula biliar.

Aproximadamente el 35% de una dosis de ciprofloxacina LP se elimina por orina sin sufrir metabolización con un aclaramiento renal estimado de 30 ml/min. La vida media de eliminación para la fórmula con 500 mg es de 6.6 horas y para la de 1 000 mg es de 6.3 horas.

La administración de ciprofloxacina LP con teofilina resulta en un aumento de los niveles séricos de esta última y, cuando se administra con productos que contienen calcio, hierro, zinc, magnesio o aluminio, como los antiácidos y los compuestos multivitamínicos, puede interferir con la absorción del antibiótico, por lo que se la debería tomar dos horas antes o seis horas después.

No se requieren ajustes en la dosis en aquellos pacientes con ITU no complicada que reciben 500 mg diarios de ciprofloxacina LP. Sin embargo, en quienes padecen pielonefritis aguda no complicada con un aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min, la dosis siguiente a la primera administración debería reducirse a 500 mg/día. Si bien no se requieren ajustes en pacientes con cirrosis hepática compensada, existe carencia de datos en pacientes con insuficiencia hepática aguda.

La eficacia terapéutica de la ciprofloxacina LP se evaluó en estudios aleatorizados a doble ciego y multicéntricos. En uno, se incluyeron 422 mujeres con síntomas compatibles con ITU no complicada y recibieron ciprofloxacina 250 mg dos veces al día o 500 mg LP diarios durante 3 días. La erradicación bacteriológica que se alcanzó fue similar en ambos grupos de tratamiento (94.5% para LP y 93.7% para la liberación inmediata). Los resultados clínicos fueron congruentes con la respuesta bacteriológica, con tasas de curación similares para los dos tratamientos.

En otro ensayo se incluyeron hombres y mujeres con una edad media de 61 años con al menos un síntoma o signo clínico de ITU baja junto con una o más condiciones predisponentes (como cateterización de la vejiga, vejiga neurogénica) o síntomas de pielonefritis aguda no complicada (fiebre, dolor en los flancos, escalofríos), quienes recibieron 1 000 mg de LP diarios o 500 mg de liberación inmediata cada 12 horas y durante 7 a 14 días. Ambos tratamientos alcanzaron tasas de erradicación bacteriológica similares (89% para el grupo tratado con LP y 85% para los tratados con liberación inmediata). La ciprofloxacina LP fue también tan efectiva como la de liberación inmediata en relación con las tasas de curación clínica obtenidas.

Ambas formulaciones estudiadas –el tratamiento de 3 días con 500 mg y el de 7 a 14 días con 1 000 mg–

fueron en general bien tolerados. La incidencia de efectos adversos relacionados con la administración fue similar a la de los que recibieron la liberación inmediata (10.4% contra 9.2% obtenido con la liberación inmediata). La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados en cuanto a su gravedad. Diez eventos fueron clasificados como graves, incluyeron cefalea, náusea, diarrea, vaginitis y candidiasis vaginal, de los cuales tres ocurrieron con LP y los restantes con la liberación inmediata.

En ITU no complicada, la ciprofloxacina oral LP de 500 mg debería administrarse una vez al día durante 3 días. La dosificación recomendada en casos de ITU complicada o pielonefritis aguda no complicada es de 1 000 mg una vez al día durante 7 a 14 días. Debería reducirse a 500 mg en aquellos pacientes con ITU complicada con aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min.

La eficacia y la seguridad de la ciprofloxacina LP en el embarazo y la lactancia aún no se establecieron.

Los autores concluyen que el desarrollo de técnicas de liberación prolongada permite la administración de una dosis diaria de la droga, y que esta formulación mostró eficacia y tolerancia similar a la informada con la liberación inmediata en pacientes con ITU no complicada o complicada o pielonefritis aguda no complicada, lo que resultó en la aprobación de la FDA para su uso en este tipo de infecciones –cuando son causadas por microorganismos susceptibles–. Esta posología tiene la ventaja potencial de presentar mejor adhesión con respecto a la fórmula de liberación inmediata.

## 12 - Efecto del Suplemento con Testosterona en la Función Sexual de Hombres con Hipogonadismo y Disfunción Eréctil

**Urology** 63(2):348-353, 2004

---

*La normalización de los niveles plasmáticos de testosterona en hombres con hipogonadismo mejora la función eréctil y el grado de satisfacción sexual a corto plazo.*

---

La testosterona es un factor vital en la homeostasis de diversos sistemas. En relación con la función sexual, la hormona posee diversos papeles que incluyen el mantenimiento de la libido, la preservación de la integridad estructural y funcional del músculo liso del cuerpo cavernoso y la preservación cuantitativa de los nervios que contienen óxido nítrico sintetasa en el cuerpo cavernoso. Anteriormente, la

administración de testosterona era utilizada con frecuencia en hombres con disfunción eréctil (DE). Sin embargo es escasa la información objetiva indicativa de que esta medida sea una terapia erectogénica en los hombres con hipogonadismo y DE.

En la presente experiencia los autores validaron instrumentos para determinar el impacto de la administración de testosterona en la función eréctil y satisfacción sexual de hombres con hipogonadismo y DE.

La muestra incluyó 32 individuos, en quienes se determinó la DE mediante entrevista y resultados del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF) menores de 26. La presencia de hipogonadismo fue establecida por niveles subnormales de testosterona total (rango de referencia 240 a 827 ng/dl) y testosterona libre (27 a 180 ng/ml). Los parámetros de laboratorio evaluados incluyeron prolactina, antígeno prostático específico, perfil lipídico y hematológico. En la evaluación inicial los pacientes fueron sometidos a examen rectal digital. Los perfiles hematológico y lipídico, así como la medición del antígeno prostático específico se repitieron a los 6 meses de alcanzar niveles terapéuticos de testosterona. Los pacientes completaron el IIEF y el Cuestionario de Disfunción Eréctil de Satisfacción con el Tratamiento (EDITS) al inicio y a los 1, 3 y 6 meses de alcanzar niveles fisiológicos de testosterona. La terapia se inició con el suplemento transcutáneo en gel, con control de los niveles de la hormona a las 2 semanas y modificación de la dosis ante valores subnormales. La preparación en gel fue reemplazada por parches transcutáneos cuando no se alcanzaron los valores terapéuticos o por la administración intramuscular cuando tampoco se lograron los niveles terapéuticos. A los 6 meses se determinaron los niveles de la hormona total y libre. Los criterios de exclusión comprendieron terapia previa con testosterona, diabetes mellitus, hiperlipidemia, síntomas del tracto urinario inferior, antecedente de ictus, hiperprolactinemia, cáncer de próstata y cirugía pelviana. Los autores consideraron como tratamiento adecuado la normalización de los niveles de la testosterona total y libre.

La media de edad de la muestra ascendió a los 48 años. Las patologías asociadas incluyeron hipertensión, tabaquismo y depresión. Los niveles medios de la testosterona total y libre alcanzaron los 202 ng/dl y 17 ng/dl, respectivamente. Todos los pacientes lograron valores fisiológicos con el tratamiento. Los parámetros de laboratorio, normales desde el inicio, no experimentaron variaciones a los 6 meses. Los hallazgos del examen rectal digital tampoco se modificaron en este período. El 69% de los casos fueron adecuadamente tratados con la preparación en gel. El 32% de los pacientes requirieron terapia con parches (19%) o intramuscular (12%) para alcanzar niveles de hormona terapéuticos.

Por otra parte, el análisis de los cuestionarios reveló diferencias importantes en el dominio de función eréctil del IIEF al mes de la intervención, mejoría que no se mantuvo en los 5 meses siguientes. El dominio de la libido varió notablemente al mes, aumento que se mantuvo a los 3 y 6 meses. Respecto de los

resultados del EDITS, los autores comprobaron diferencias notables entre el primero y el tercer mes y el primero y sexto mes, con puntajes a los 3 y 6 meses significativamente menores en comparación con el primer mes. Por último, no se registraron reacciones adversas importantes. Específicamente, no se produjeron reacciones de hipersensibilidad ni casos de priapismo. Ningún paciente reemplazó una terapia por otra debido a reacciones colaterales importantes.

La información basada en la evidencia que confirme un impacto positivo del suplemento de testosterona en la función eréctil es escasa. Además, tampoco está bien definido el nivel de hormona necesario para mantener la integridad y capacidad de respuesta del tejido eréctil. En esta experiencia los autores comprobaron que en hombres con hipogonadismo y disfunción eréctil la administración de testosterona mejoró la función eréctil y el grado de satisfacción sexual en el corto plazo. La libido fue el único parámetro que evidenció mejoría sostenida a los 6 meses. Los autores consideran que la administración de testosterona en estos pacientes con el único objetivo de mejorar la función eréctil es discutible.

### 13 - Preferencias de los Pacientes en el Tratamiento del Cáncer de Próstata sin Metástasis. Experimento de Elección Discreta

BMJ 328(7436):382-384, Feb 2004

---

*Los pacientes con cáncer de próstata están dispuestos a reducir la expectativa de vida a cambio de la disminución de ciertos efectos adversos.*

---

Las opciones terapéuticas en el cáncer de próstata localizado incluyen la observación y la monoterapia antiandrogénica. Muchos pacientes eligen la castración médica. También existe la opción del tratamiento antiandrogénico combinado con la castración médica o quirúrgica. Antes de tomar una decisión, el individuo debe comparar la eficacia de los distintos tratamientos con sus efectos adversos. Por ejemplo, la terapia antiandrogénica no esteroide posee ventajas importantes respecto de la castración en cuanto a impotencia, disminución de la libido y crisis vasomotoras, sin embargo, también está asociada con mayor riesgo de ginecomastia y dolor mamario. Las preferencias individuales deben ser consideradas sobre la base de los atributos de los tratamientos.

El experimento de elección discreta permite la identificación de características clave de tratamientos

alternativos y la selección de una serie de niveles para éstas (ausente, leve, moderado). Los encuestados eligen entre varias opciones una serie de atributos en distintos niveles. Los autores utilizaron el experimento de elección discreta para determinar las preferencias de opciones terapéuticas en una muestra de hombres con cáncer de próstata sin metástasis.

El estudio piloto costó de dos fases. En la primera, personal de enfermería entrevistó a 14 hombres. Sobre la base de las respuestas obtenidas se eligieron 8 atributos para el estudio principal que incluyeron diarrea, reacción vasomotora, capacidad de mantenimiento de la erección, tumefacción o sensibilidad mamaria, energía física, impulso sexual, expectativa de vida y gastos a cargo del paciente. En la segunda fase, 9 hombres completaron otro cuestionario con estas propiedades. Los autores sólo utilizaron niveles de atributos leves (síntomas que no interfieren con el trabajo, estudio, familia y ocio) y moderados, que sí interfieren con la actividad del individuo.

A los encuestados se les presentaron dos opciones terapéuticas, cada una con un grupo de atributos en niveles específicos. En la experiencia se asumió una expectativa de vida de 5 años, sobre la base de la media de edad de la población (5 años) y del estadio clínico de la enfermedad. Las dos partes del ejercicio constaron de ocho pares de opciones. Los autores prepararon 8 versiones del cuestionario que representaron nuevos diseños experimentales. A los participantes se les asignó de forma aleatoria uno de los cuestionarios. La muestra incluyó pacientes tratados con terapia antiandrogénica e individuos que no la recibieron. Los autores consideraron cada elección entre los pares de opciones como una observación específica. Se definieron dos modelos separados, uno por cada grupo de propiedades. Los investigadores exploraron las interacciones entre los atributos y las características del paciente (edad, nivel de antígeno prostático específico y estadio T del cáncer en el momento diagnóstico).

La muestra final constó de 129 entrevistados. Los coeficientes de los atributos en la primera parte del ejercicio fueron todos significativamente diferentes de 0. Los valores negativos para la libido, mantenimiento de una erección y energía física indicaron que mientras los problemas son más graves, menor es la tendencia a preferir esa situación. Los valores negativos para los gastos a cargo del paciente señalaron que, a mayores costos, menor probabilidad de que el paciente prefiera esta circunstancia. Por otra parte, la mayor expectativa de vida aumentó las probabilidades de aceptar la situación. La única relación significativa se produjo entre la capacidad de mantener una erección y la edad; el valor positivo indicó que los hombres mayores fueron influidos en menor medida por la capacidad para mantener una erección en la elección de la situación preferida. Por



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionallector@siicsalud.com](mailto:atencionallector@siicsalud.com)

otra parte, los coeficientes para los atributos en la segunda parte del ejercicio difirieron de cero. Los encuestados estuvieron dispuestos a reducir la expectativa de vida a cambio de que la sintomatología se modificara de un nivel moderado a leve o de leve a ausente. Debido a que los niveles de gravedad difirieron entre los atributos, las tasas marginales de sustitución entre éstos deberían ser comparadas con cuidado. Las tasas marginales más importantes de sustitución correspondieron a la energía física. Así, los participantes estuvieron dispuestos a conceder 3 meses de expectativa de vida a cambio de que la falta de energía desapareciera.

Los hombres con cáncer de próstata están dispuestos a participar en experimentos de elección discreta para considerar los beneficios y riesgos de varios tratamientos conservadores. Los presentes hallazgos podrían ser utilizados por los clínicos para ayudar a sus pacientes a elegir entre tratamientos conservadores, sabiendo que las preferencias de otros enfermos podrían ayudar a aclarar sus propios pensamientos. Un dilema terapéutico frecuente lo constituye la elección del momento apropiado para el inicio de la supresión androgénica. Los beneficios pueden incluir el retraso de la progresión de la enfermedad y probablemente una reducción en el riesgo de muerte asociada con la neoplasia. Alternativamente, el tratamiento puede ser postergado por un tiempo acordado. La conducta podría evitar los efectos adversos inmediatos de la terapia y posiblemente reducir las reacciones colaterales en el mediano y largo plazo. Este tipo de intercambio es efectuado por muchos pacientes todos los días, y el experimento de elección discreta podría brindar más información sobre la forma en que estas decisiones se efectúan, finalizan los autores.

#### 14 - **Pesquisa del Cáncer Testicular en un Centro de Atención Primaria**

*International Journal of Men's Health* 2(3):221-228, Sep 2003

---

*La tasa de pesquisa del cáncer testicular en la atención primaria es muy baja, fenómeno que requiere intervenciones para fomentar la atención en el tema.*

---

El cáncer testicular es la neoplasia más común en hombres de entre 18 y 39 años. La incidencia de la entidad aumentó con el tiempo, casi duplicándose en los últimos 20 años, aunque en el mismo período

también mejoró notablemente su tratamiento. Sin embargo, a pesar de que es una de las neoplasias más tratables, la mortalidad es elevada. El hecho de que el beneficio de la pesquisa todavía sea polémico puede afectar su diagnóstico.

La *American Cancer Society* (ACS) recomienda el examen testicular cada uno a tres años, según la edad del paciente, como parte del examen oncológico. También aconseja que los hombres efectúen autoexploraciones testiculares mensualmente a partir de los 18 años. Por otra parte, la *American Academy of Family Physicians* (AAFP) y el *U. S. Preventive Services Task Forces* (USPSTF) consideran que la evidencia es insuficiente como para estar a favor o en contra de la pesquisa de rutina de sujetos asintomáticos. Sin embargo, el último recomienda la discusión de las opciones de pesquisa en grupos de riesgo elevado. Los factores de riesgo incluyen antecedentes de criptorquidia, orquiopexia, atrofia testicular, paperas, orquitis, hernia inguinal e hidrocele.

Los autores destacan que la información sobre la prevalencia de la pesquisa del cáncer testicular en la atención primaria es escasa. Por este motivo determinaron la prevalencia de esta conducta en médicos y la prevalencia de educación dirigida a la población de hombres jóvenes en el contexto de atención primaria en el período de un año.

Los investigadores analizaron las historias clínicas de 200 hombres de entre 18 y 39 años que consultaron en una clínica de medicina familiar por cualquier motivo en el lapso de un año. El análisis incluyó los datos demográficos, así como la cantidad y tipo de consultas (examen de rutina o visita por problemas específicos). En las anotaciones efectuadas por el profesional se buscó evidencia de la discusión o ofrecimiento de material escrito sobre los factores de riesgo del cáncer testicular, su pesquisa o ambos. También se consignó la discusión o entrega de material sobre estilo de vida saludable o salud preventiva (dieta, ejercicio).

Cada participante efectuó en promedio 2.2 visitas a la clínica en el lapso de un año. El 26.5% de los sujetos acudió al centro para exámenes de rutina. El resto de los pacientes consultó por síntomas respiratorios, gastrointestinales o problemas dermatológicos y musculoesqueléticos. El 15.5% de los individuos fue sometido a pesquisa de cáncer testicular. El 28% de los sujetos que asistieron a una evaluación de rutina y el 11% que consultó por otros motivos fueron sometidos a la pesquisa de la neoplasia. La exclusión de quienes consultaron por un problema testicular redujo el último valor al 6%. Sólo el 2.5% de la muestra trató el tema de factores de riesgo de cáncer testicular, educación o ambos. De los 3 individuos que recibieron información sobre el tema, a 2 se les enseñó la autoevaluación, mientras que al otro le entregaron material escrito sobre la neoplasia. Sólo 3 de los 5 sujetos que trataron el tema fueron examinados por el médico. Cabe destacar que el 18% y el 16% de los pacientes recibió información sobre dieta y ejercicio, respectivamente.

La presenta experiencia reveló una baja prevalencia de pesquisa del cáncer testicular y tasas incluso

menores de educación al paciente por parte de los profesionales de atención primaria. Sólo al 1% de la muestra se le explicó el autoexamen testicular, mientras que un sujeto recibió material escrito sobre el tema. Los hallazgos son importantes dado que la recomendación del médico es considerada la mayor influencia en la educación del paciente sobre la importancia de la pesquisa. Los autores consideran necesario repetir el estudio en poblaciones más extensas en diferentes ámbitos para evaluar si la detección de esta neoplasia es adecuadamente tratada en otros centros de atención primaria. La mayor información sobre el conocimiento de médicos y pacientes sobre las neoplasias testiculares ayudará en la creación de intervenciones que mejoren las tasas de pesquisa y que permitan reducir la morbilidad y mortalidad asociadas.

### 15 - ¿La Disfunción Eréctil es un Predictor de Enfermedad Vascul Periférica?

*Aging Male* 6(4):217-221, Dic 2003

---

*En un estudio retrospectivo se halló que los hombres con disfunción eréctil tienen un aumento de 75% en el riesgo de vasculopatía periférica.*

---

La disfunción eréctil (DE) tiene una etiología multifactorial y se manifiesta como una enfermedad orgánica vascular. La disfunción de las células endoteliales fue el nexo entre la DE y la enfermedad cardiovascular (ECV). Más aun, esta alteración en la función endotelial lleva a la incapacidad del músculo liso arteriolar para relajarse, lo que evita la vasodilatación que impide lograr una erección. Las alteraciones en el metabolismo lipídico pueden causar degeneración del músculo liso cavernoso y DE.

La DE es una patología que afecta frecuentemente a hombres con enfermedad vascular subyacente, existen evidencias considerables que indican que la DE puede ser un indicador temprano de la patología vascular y es una condición comórbida para la enfermedad coronaria. Sin embargo, no queda claro si la DE *per se* puede causar ECV. Tanto la DE como la ECV tienen factores de riesgo comunes, como hipertensión, edad, diabetes, tabaquismo e hiperlipidemia. Estos factores afectan de forma adversa la actividad del óxido nítrico en las estructuras vasculares y penianas, es por eso que esta sustancia fue propuesta como mecanismo común para DE y ECV.

El objetivo principal de este estudio fue examinar de esta forma si la DE es un predictor de enfermedad vascular periférica luego de controlar variables

potenciales distractoras a través de un estudio retrospectivo de cohortes que utilizó una base de datos computarizada y que incluyó 12 825 pacientes con DE y un número igual de hombres sin esta patología.

La edad media de los individuos incluidos en el grupo DE fue de 43.9 años, frente al promedio de 37.2 años en el grupo sin DE. Un porcentaje ligeramente mayor de los pacientes con DE fueron fumadores y obesos, pero las diferencias no fueron significativas.

Los autores hallaron un aumento del 75% en el riesgo de enfermedad vascular periférica dentro del grupo de hombres con DE (*odds ratio*: 1.75), luego del ajuste de las variables tabaquismo, edad de disfunción al momento del diagnóstico, obesidad y uso de drogas inhibitoras de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y estatinas. Se detectó además una tendencia probable al aumento del riesgo en relación con la edad. Luego del control de las variables mencionadas y comparadas con el grupo de hombres de 30 a 39 años, aquellos pertenecientes al grupo de 40 a 44 años fueron 2.1 veces más propensos al desarrollo de enfermedad vascular periférica (OR: 2.07), 2.3 veces mayor en el grupo de 45 a 49 años y 3 veces superior en el grupo de 50 a 55 años.

Según los autores, con los datos obtenidos la DE podría servir como marcador potencial para la enfermedad vascular periférica y que el riesgo se vuelve más pronunciado con el aumento en la edad, lo que indica la necesidad de que cardiólogos y médicos clínicos realicen exámenes a los pacientes con DE, quienes no necesariamente pueden presentar sintomatología cardiovascular.

### 16 - Recomendaciones para la Pesquisa y Seguimiento del Cáncer de Vejiga

*Pharmacoeconomics* 21(18):1315-1330 2003

---

*Los datos disponibles acerca de la economía del cáncer vesical son escasos ya sea porque se lo considera una neoplasia de larga evolución y manejable, comparado con otros, o porque su terapia no mostró grandes avances en los últimos tiempos.*

---

Se diagnostican 36 000 casos nuevos de cáncer vesical en todo el mundo. Existen datos acerca de una incidencia mayor en EE.UU., Canadá, Francia, Dinamarca, Italia, España y en algunos países en vías de desarrollo como Egipto.

De acuerdo con datos proporcionados por el *National Cancer Institute* la incidencia ajustada por la edad fue en 1999 de 21.2 casos por 100 000 personas, con mayor proporción de varones. Es la segunda neoplasia más prevalente en el género masculino y la

décima en el femenino. Se estima su mortalidad ajustada a la edad en 4.4 muertes por cada 100 000 personas. Se considera el tabaquismo como la causa ambiental primaria, pero cabe recordar la exposición a derivados del benceno y las arilaminas, que puede suceder en las industrias del caucho, de tinturas, de pinturas, de cuero y textil.

El objetivo propuesto por los autores fue realizar una recopilación de la literatura acerca de la carga económica del cáncer vesical en los países desarrollados y de la efectividad de costos de las intervenciones relacionadas con él para reducir dicha carga.

Dos autores realizaron una revisión independiente de los 1 030 resúmenes identificados por vía electrónica, de los cuales finalmente se tomaron 44 que son la base del presente trabajo.

Se considera que el 75% de todos los casos de cáncer vesical en países desarrollados son superficiales (epitelio y lámina propia) y el 25 % restante, invasor o metastásico. La mayoría de los superficiales no evolucionan a invasor, aunque tienen una alta tasa de recurrencia luego del tratamiento.

Hasta hace 5 años, la literatura acerca de la evaluación económica de la enfermedad fue de valor limitado pues los análisis eran muy rudimentarios y basados en datos de poca calidad. La razón de ello no está clara; puede deberse a la percepción de que el cáncer vesical es una enfermedad crónica y manejable con respecto a otras neoplasias más agresivas o a la ausencia de descubrimientos notables en la terapéutica de la enfermedad.

Probablemente el más promisorio de los exámenes de pesquisa desde el punto de vista de los costos sea la disponibilidad de marcadores tumorales urinarios que puedan rediseñar los algoritmos diagnósticos y el seguimiento para bajar la carga económica. El diagnóstico precoz es el punto crítico para optimizar las posibilidades terapéuticas del cáncer vesical superficial.

## 17 - Analizan el Papel de los Bisfosfonatos en el Tratamiento del Cáncer de Próstata

European Urology 45(1):26-34 Ene 2004

---

*La potente actividad de los bisfosfonatos contra los osteoclastos hace que sean útiles para el tratamiento de complicaciones y metástasis óseas frecuentemente asociadas al cáncer de próstata.*

---

El tratamiento actual del cáncer de próstata permite la sobrevida de aproximadamente el 90% de los pacientes afectados por más de 10 años luego del

diagnóstico del tumor localizado de bajo grado, y alrededor de 3 años luego del desarrollo de metástasis en los huesos. La pérdida de masa ósea asociada con la enfermedad e inducida por el tratamiento representa un problema clínico relevante en estos pacientes.

En este contexto, la terapia por privación de andrógenos que se utiliza para retrasar la progresión clínica del cáncer de próstata puede inducir pérdidas intensas de la densidad mineral ósea (DMO). A su vez, aproximadamente el 85% al 100% de los individuos con esta patología tumoral desarrollan metástasis óseas. Estas se caracterizan por el incremento en la formación ósea (lesiones osteoblásticas), que también se asocian con aumentos considerables en la osteólisis mediada por osteoclastos. El nivel de resorción ósea se correlaciona con dolor y riesgo de complicaciones esqueléticas en estos pacientes. Por lo tanto el punto central en el tratamiento de las afecciones esqueléticas en personas con cáncer de próstata es el restablecimiento de la homeostasis del metabolismo óseo mediante la inhibición de la osteólisis en exceso.

Investigadores del Departamento de Cirugía y Urología, del Centre Hospitalier de l'Université de Montreal, Canadá, realizaron una revisión de la bibliografía disponible con respecto a este tema, centrándose fundamentalmente en la utilidad de los bisfosfonatos para prevenir las complicaciones óseas en pacientes con cáncer de próstata.

En la actualidad, estas drogas se utilizan para prevenir y tratar problemas de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. La base racional para la posible utilización de estas drogas en estos pacientes se asocia con su acción sobre el metabolismo óseo. Durante la osteólisis, los osteoclastos asimilan los bisfosfonatos que interfieren en el ciclo celular normal e inhiben la resorción ósea. Por lo tanto, estas drogas podrían bloquear la destrucción ósea, que parece ser el principal proceso responsable de la morbilidad esquelética asociada y las enfermedades óseas malignas. Más aun, los bisfosfonatos que contienen nitrógeno impiden además la maduración de los osteoclastos y por lo tanto su acción sobre el hueso. Evidencias recientes sugieren que además de aumentar la DMO, estas drogas podrían reducir la progresión de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata que reciben tratamiento por privación de andrógenos. Los bisfosfonatos podrían tener también efecto analgésico sobre el dolor óseo además de sus acciones sobre los osteoclastos.

La administración oral o endovenosa de bisfosfonatos produce mejoras importantes en la DMO de los hombres. Entre estas drogas, el pamidronato demostró reducir la pérdida ósea, sin embargo, estudios clínicos en pacientes con cáncer de próstata complicado por metástasis óseas mostraron que esta droga no era capaz de inducir reducciones significativas en el dolor óseo o en la incidencia de complicaciones esqueléticas. Por su parte, el ácido zoledrónico demostró incremento de la masa ósea en hombres con privación de andrógenos. A su vez, estudios clínicos controlados con placebo mostraron que esta droga administrada a pacientes con cáncer de próstata metastásico permitió prolongar el tiempo

hasta el desarrollo de algún evento esquelético y redujo significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones óseas. En comparación con el placebo, el ácido zoledrónico redujo significativamente la incidencia anual media de eventos esqueléticos relacionados con morbilidad así como la tasa anual media de fracturas. Esta droga fue bien tolerada en los pacientes, con moderados efectos adversos.

En conclusión, los bisfosfonatos, en particular el ácido zoledrónico, podrían ser de utilidad para la prevención y el tratamiento de las complicaciones óseas que suelen afectar a pacientes con cáncer de próstata. Evidencias recientes en modelos animales sugieren un papel potencial para esta droga, no sólo para el tratamiento sino también para prevenir metástasis óseas en el cáncer prostático. Estos datos justifican futuras investigaciones al respecto en pacientes de alto riesgo.

### 18 - El Cociente entre el Antígeno Prostático Específico Libre y Total es un Fuerte Factor Predictivo de Morbilidad Futura por Cáncer de Próstata

Urology 61(4):760-764, 2003

---

*Los hombres con concentración de antígeno prostático específico de 4.1 ng/ml a 10 ng/ml y sin sospecha de cáncer de próstata pueden ser controlados con la medición del porcentaje de antígeno libre en la circulación.*

---

Se sabe que en los enfermos con cáncer de próstata el cociente entre la concentración de antígeno prostático específico (PSA) libre y total (%fPSA) es más bajo que en los pacientes con hiperplasia prostática benigna. Numerosos estudios mostraron la utilidad de esta determinación en la distinción entre cáncer o ausencia de cáncer en varones con una concentración de PSA de 4.1 a 10 ng/ml. Sin embargo, aún se desconoce la correlación entre el nivel sérico de %fPSA y el riesgo futuro de cáncer de próstata en individuos sin la neoplasia en el primer rastreo.

El índice de detección de cáncer prostático en hombres sometidos a biopsia transrectal guiada por ecografía con un nivel de PSA en este espectro es del 20% al 33%. Por este motivo es imprescindible identificar los pacientes sin neoplasia de más riesgo en la evaluación inicial. En este contexto, la evidencia disponible sugiere que el %fPSA podría ser de ayuda.

En este estudio, los autores investigan la

importancia del %fPSA, de la edad y del nivel sérico de PSA total en la predicción de cáncer de próstata, en sujetos con una concentración inicial de PSA de 4.1 a 10 ng/ml.

Entre 1989 y 2001, 47 945 individuos fueron sometidos a rastreo por cáncer de próstata. Entre ellos se seleccionaron en forma aleatoria 1 848 sujetos en quienes se pudo efectuar determinación de PSA. La cohorte de estudio estuvo integrada por 217 hombres de 79 años o menos con una concentración inicial de PSA de 4.1 a 10 ng/ml, sometidos a determinaciones bioquímicas en forma seriada. En el examen inicial, 63 hombres no tenían evidencia de cáncer de próstata en la biopsia mientras que en los 154 restantes no se indicó estudio anatomopatológico porque tuvieron una densidad de PSA inferior a 0.15 ng/ml.

Durante el seguimiento se recomendó biopsia cuando el PSA estuvo por encima de los 10 ng/ml o cuando la velocidad de incremento del PSA (PSAV) fue de 1 ng/ml/año o más alta. El análisis final se basó en 201 individuos: 57 (28.4%) con biopsia negativa (grupo 1); 80 (39.8%) en quienes no se recomendó biopsia inicialmente (grupo 2) y 64 (31.8%) que supuestamente no realizarían ningún estudio urológico posterior después de la primera evaluación (grupo 3).

Durante el período de seguimiento, el 70.6% de los participantes fueron sometidos a biopsia al menos una vez. El nivel sérico de PSA total se conoció con la prueba *E-test Tosoh II* mientras que la concentración de antígeno libre se determinó con el ensayo *Tandem-R*. Se investigó la utilidad del %fPSA, de la edad, del examen digital rectal y del nivel de PSA total en el rastreo inicial como factores predictivos de riesgo de aparición de cáncer de próstata en el futuro.

Se detectó carcinoma de próstata en 53 individuos, durante los rastreos consecutivos. La edad promedio y los hallazgos del examen digital no fueron significativamente distintos entre hombres que presentaron cáncer y los que no. El nivel inicial promedio de PSA y de %fPSA fue sustancialmente diferente entre los sujetos que tuvieron cáncer posteriormente y los que no lo tuvieron. La PSAV más reciente y el nivel promedio final de PSA fueron considerablemente más altos en pacientes que presentaron cáncer de próstata respecto de los que permanecieron sanos.

El índice acumulado de ausencia de cáncer (AC) en todos los participantes descendió de año en año: fue del 83.7% a los 3 años; del 69.6% a los 5 años y del 59.1% a los 8 años del primer rastreo. El índice acumulado de AC fue considerablemente superior en sujetos con %fPSA en el umbral o por encima de él en comparación con los enfermos con %fPSA por debajo del umbral, en el espectro de %fPSA de 16% a 25%. Al considerar un punto de corte de 22%, el porcentaje de pacientes sin neoplasia a los 8 años fue del 53.2% en aquellos individuos con %fPSA más bajo y del



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con [atencionallector@siicsalud.com](mailto:atencionallector@siicsalud.com)

87.7% en aquellos con %fPSA en el límite o por encima del umbral.

El índice acumulado de AC no fue sustancialmente distinto según que los enfermos tuvieran menos o más de 70 años. El índice en pacientes con PSA de 4.1 a 6 ng/ml fue considerablemente más alto que el registrado en enfermos con PSA de 6.1 a 10 ng/ml. En el primer grupo fue de 88.1%, 75.7% y 67% a los 3, 5 y 8 años, respectivamente. En igual orden, los valores en pacientes con PSA de 6.1 a 10 ng/ml fueron de 73.1%, 54.2% y 39.1% a los 3, 5 y 8 años. Asimismo, el índice acumulado de AC no estuvo influido por la presencia o ausencia de hallazgos patológicos en el examen digital rectal. Fue de 71.9%, 63.7% y 52.1% en pacientes con examen anormal y de 86.1%, 71.4% y 60.3% en enfermos con examen normal a los 3, 5 y 8 años. El número de rastreos fue semejante en los tres grupos: 3.7 en el grupo 1; 4.1 en el grupo 2 y 3.6 en el grupo 3.

Varios estudios mostraron que el %fPSA es uno de los parámetros relacionados con la determinación antigénica de mayor valor para decidir efectuar biopsia o para evitar el estudio anatomopatológico en pacientes con niveles intermedios de PSA (4.1 a 10 ng/ml). Los métodos adecuados para el seguimiento de estos enfermos sin cáncer aún no se establecieron con precisión. Sin embargo, los hallazgos de la investigación actual muestran claramente una diferencia sustancial en el riesgo de aparición de carcinoma de próstata al considerar la concentración de %fPSA, en el espectro de 16% a 25%. Un nivel más alto podría indicar mayor porcentaje de tejido benigno en la próstata mientras que las concentraciones más bajas podrían ser consecuencia de la existencia de pequeños focos de cáncer no detectables por biopsia.

En un estudio previo se encontraron modificaciones en el nivel %fPSA durante los 15 años que precedieron a la aparición de cáncer o de hiperplasia prostática benigna. El marcador descendió en forma continua en los enfermos que presentaron posteriormente cáncer, por lo que podría ser un indicador pronóstico muy sensible. En el mismo estudio se comprobó además que la concentración de %fPSA fue significativamente más baja en individuos con cáncer en comparación con sujetos con patología prostática benigna.

Por este motivo, concluyen los autores, los hombres con una concentración de PSA de 4.1 a 10 ng/ml en quienes no se sospecha que exista cáncer deberían ser controlados cuidadosamente y debería valorarse en forma seriada el nivel de %fPSA.

## 19 - Bloqueo Androgénico Máximo Intermitente en Pacientes con Cáncer de Próstata Metastásico. Estudio de Factibilidad de la EORTC

European Urology 44(5):505-511, Nov 2003

---

*La supresión androgénica intermitente en pacientes con cáncer de próstata metastásico es una opción terapéutica factible que requiere mayor investigación.*

---

La regresión apoptótica de un tumor dependiente de andrógenos puede ser inducida por cualquier procedimiento que reduzca la concentración intracelular de dihidrosterona en un 80% como mínimo. La rápida pérdida de la dependencia androgénica en el inicio clínico de la enfermedad está asociada con peor pronóstico. La proliferación de líneas celulares independientes del andrógeno limita la eficacia a largo plazo de la terapia de supresión hormonal.

La evidencia indica que la progresión independiente del andrógeno puede iniciarse después de comenzar el tratamiento hormonal, en coincidencia con la cesación de la diferenciación inducida por el andrógeno de las células troncales. Es posible que si la supresión de andrógenos es interrumpida antes de la progresión del tumor de células independientes de andrógenos, cualquier crecimiento tumoral posterior se deba a la proliferación de células troncales dependientes de andrógenos, que serían sensibles a la privación hormonal. La información disponible sobre terapia de supresión androgénica intermitente indica que puede producir respuesta paliativa satisfactoria en pacientes que la reinician después de un tiempo. El esquema evita efectos adversos asociados con la terapia de supresión androgénica prolongada como osteoporosis, atrofia muscular y depresión.

Estas consideraciones sustentan un estudio sobre la factibilidad de la estrategia en un grupo de pacientes seleccionados con adenocarcinoma prostático metastásico dependiente de andrógenos. El ensayo fue diseñado como un estudio de factibilidad, dada la necesidad de verificar la seguridad y actividad en el corto plazo del régimen propuesto antes de seguir evaluando su eficacia en un estudio de fase III.

La muestra incluyó 107 individuos provenientes de 15 centros asistenciales en quienes se evaluó la eficacia de la supresión androgénica intermitente. Los participantes presentaron estado físico de la Organización Mundial de la salud (OMS) entre 0 y 2 y niveles de antígeno prostático específico (APE) mayores de 20 ng/ml. El régimen comprendió la administración de bicalutamida 50 mg diarios en la semana previa a la primera inyección subcutánea de acetato de goserelina 3.6 mg, suministrada cada 4 semanas. En el diseño del ensayo se anticipó que el 80% de los pacientes alcanzarían un primer nadir de



APE, y que el 80% de quienes iniciaran otro ciclo de tratamiento también alcanzarían un segundo nadir. El nadir de APE fue definido como la reducción del 80% del valor inicial a un nivel inferior a 20 ng/ml, con confirmación a las 4 semanas. El criterio para reiniciar la terapia comprendió el aumento del APE en un 50% en comparación con el nadir.

Después de una segunda elevación en el APE, el tratamiento quedó a discreción del clínico responsable, aunque en caso de enfermedad estable se sugirió la supresión androgénica. La progresión fue definida por la evidencia clínica o radiológica de avance de la enfermedad o por el incremento del APE. El principal objetivo del tratamiento fue demostrar que la tasa de pacientes que alcanzaron un segundo nadir fue compatible con el 80%. Para evaluar la calidad de vida se diseñó un cuestionario con 14 puntos sobre síntomas, nivel de dolor, calidad de vida general y las molestias asociadas con pruebas de laboratorio mensuales. El registro central y la recolección de datos se llevaron a cabo en la Organización Europea para el Tratamiento y la Investigación del Cáncer (EORTC).

La media de edad de la muestra ascendió a 70.2 años. El estado físico al inicio fue de 0 en el 43%, 1 en el 46.7% y 2 en el 10.2%. El 51.4% de los pacientes experimentaron dolor y el 27.1% evidenciaron más de 15 "puntos calientes" en la exploración del esqueleto. El 79.4% de la población presentó niveles de APE mayores de 80 ng/ml. Sólo el 17.8% de los sujetos refirieron función eréctil normal, mientras que el 56.1% fue completamente impotente. Los participantes recibieron de 1 a 7 ciclos de tratamiento, con una media de 2 ciclos. El 76.6% de la población alcanzó el primer nadir después de 19 semanas de terapia. El 84.1% de estos casos inició el segundo ciclo. Los motivos que impidieron iniciar el siguiente ciclo incluyeron progresión clínica, defunción, violación del protocolo, cirugía debido a obstrucción y negativa del paciente. El 71% de los sujetos alcanzaron un segundo nadir después de 13.6 semanas de terapia.

La duración media del primer período sin tratamiento fue de 14.3 semanas, mientras que el segundo ascendió a 16 semanas, y representó el 38.4% y el 48.5% de la extensión de cada ciclo. Treinta y seis sujetos iniciaron un tercer ciclo; 19, un cuarto; 13, un quinto; 4, un sexto, y uno, un séptimo. Los pacientes considerados de riesgo elevado (más de 5 metástasis óseas o en tejidos blandos) tendieron a completar sólo un ciclo, mientras que los de bajo riesgo iniciaron 3 o más.

La calidad de vida pareció ser levemente mejor durante los períodos sin tratamiento, aunque la limitada cantidad de observaciones no permitió llegar a conclusiones definitivas. Al 11% de los pacientes les molestaron inicialmente las pruebas de laboratorio, valor que ascendió al 23.4% en el seguimiento. Durante el tratamiento el estado físico de la OMS mejoró en más de la mitad de los pacientes y el puntaje de dolor se modificó en el 85% de los casos. Una proporción similar de pacientes dijo ser potente.

Al momento del presente análisis 76 individuos se encontraban fuera del estudio por progresión (50%),

incapacidad de alcanzar un nadir después de 9 meses de tratamiento (23.7%), negativa del paciente o del médico, defunción, violación del protocolo y cirugía debido a obstrucción. Hasta el momento, el 31.8% de los pacientes experimentaron progresión y el 32.7% falleció. El 82.9% murió como consecuencia de la neoplasia. La tasa sin progresión a los 6 meses alcanzó el 89.4%, valor que descendió a 73.6% al año.

La experiencia demostró que aproximadamente el 75% de los pacientes alcanza un nadir en los niveles del antígeno prostático específico en cada ciclo de supresión androgénica intermitente.

Los beneficios asociados con este régimen comprenden la mejoría de la calidad de vida debido al retorno de una sensación de bienestar general, prevención de la osteoporosis y recuperación de la libido y de la función sexual. También es posible que retrase la progresión y que prolongue la sobrevida, aunque estos efectos sólo podrán ser demostrados mediante un estudio de fase III extenso. Los autores pudieron demostrar que el concepto de supresión androgénica intermitente sería factible, hallazgo que justifica futuras investigaciones.

