

## 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.

### 8 - Prevalencia de Cistitis Intersticial en Familiares de Primer Grado de Pacientes con Cistitis Intersticial

Urology 63(1):17-21, Ene 2004

---

*Entre familiares de primer grado de pacientes con cistitis intersticial puede haber una prevalencia 17 veces superior a la hallada en la población general.*

---

La cistitis intersticial (CI) es una enfermedad crónica de la vejiga de etiología desconocida que comienza por lo general en la edad adulta y afecta mayoritariamente a las mujeres. Se caracteriza por síntomas de dolor intenso y urgencia y frecuencia urinarias. El dolor se percibe como si fuese originado en la vejiga y en algunos casos se alivia con la micción. La frecuencia urinaria puede llegar a ser de 50 micciones en 24 horas y la nocturia y la privación del sueño son frecuentes. Los síntomas pueden aumentar y disminuir durante años y pueden ser debilitantes.

La CI se diagnostica mediante citoscopia, por observación de úlcera mucosa (úlceras de Hunner) o luego de la hidrodilatación vesical, por un petequiado hemorrágico conocido como glomerulaciones. En 1987 y 1988, una conferencia de expertos del *National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease* (NIDDK) incluyó estas observaciones en un diagnóstico consensuado para la CI, lo que representó un avance sustancial con respecto a la investigación de esta patología.

Los antecedentes familiares de los propios pacientes de los autores y los informes anecdóticos generaron la hipótesis de una susceptibilidad de tipo genética para la CI. Generalmente, la primera evidencia certera de que los factores genéticos son importantes provienen de estudios que compararon su prevalencia entre los familiares de los pacientes con esta patología en relación con la existente en la población general. El riesgo para los familiares de individuos afectados es una razón relativa de prevalencia ( $\lambda$ ) definida como la prevalencia entre miembros familiares (generalmente hermanos o familiares de primer grado) de pacientes con la enfermedad dividido por la prevalencia de la patología en la población general. Se considera que a mayor valor de  $\lambda$  mayor es la contribución de los factores genéticos. En un trabajo en conjunto con la *Interstitial Cystitis Association* (ICA), organización que nuclea a los enfermos con CI y sus médicos tratantes, los investigadores estimaron la prevalencia de CI entre familiares de pacientes con CI en un estudio preliminar

y ese resultado fue comparado con la prevalencia a nivel poblacional calculada por Curhan y col. (cuyo valor fue cercano a 60 por cada 100 000 mujeres estadounidenses adultas).

Los investigadores desarrollaron un cuestionario con el que se inquirió acerca de edad actual, edad al momento del diagnóstico de la CI, y datos seleccionados acerca de los miembros de la ICA y de cada familiar de primer grado (padres, hermanos e hijos), incluyendo edad actual, presencia de síntomas de CI y confirmación del diagnóstico. Además, se le pidió a cada uno de los miembros que señalaran a otros parientes con ese diagnóstico. El cuestionario se incluyó en el boletín de la ICA y se envió por correo a los 11 537 miembros que no eran facultativos.

Para determinar el sesgo en las respuestas, los autores realizaron una encuesta telefónica a los miembros de la ICA que no contestaron la encuesta enviada por correo postal. Se calculó que una muestra de 316 personas que no respondieron tendría un poder de 80% a nivel de 0.05 para demostrar una diferencia estadísticamente significativa con respecto a quienes respondieron si la proporción real de miembros de la ICA que informaron al menos un familiar de primer grado con diagnóstico "confirmado" de CI fue de 3.9% entre los respondieron y de 1% entre los que no lo hicieron.

La tasa de respuesta fue del 22% (2 581 respuestas recibidas). De éstas, el 94% perteneció a mujeres, con una edad promedio de 54.7 años y con un promedio de edad al momento del diagnóstico de CI de 45.4 años. De aquellos que respondieron, 101 (3.9%) informaron 107 familiares de primer grado con CI "confirmada". Estas familias con más de un miembro afectado incluyeron 45 pares de hermanos; 6 tenían tres familiares de primer grado con IC "confirmada": 2, madre y dos hijos; 1, tres hermanas y un niño; y 2, abuela, madre e hija.

Del total de personas que contestaron, 80% completaron los informes familiares solicitados e incluyeron 5 802 parientes mujeres de primer grado. De estos familiares, 83 tenían CI "confirmada", lo que indica una prevalencia de 1.4%. Para las familiares mujeres de 31 a 73 años (el espectro de edades estudiado por Curhan y col.), la prevalencia fue 1.5%. Resulta interesante señalar que 360 familiares de primer grado de sexo femenino informaron síntomas compatibles pero sin diagnóstico de la enfermedad. Varias familias informaron que muchos de sus miembros tenían IC "confirmada", algunos familiares en segundo o tercer grado.

Los autores estimaron más probable que los miembros de la ICA que tenían parientes con IC respondiesen a la encuesta que aquellos que no los poseían. Por ello utilizaron el mismo cuestionario para llevar a cabo una encuesta telefónica entre 561 miembros de la ICA seleccionados al azar entre los

que no respondieron a la encuesta postal, de éstos fueron entrevistados 364 y en esta ocasión sí informaron que tenían CI, de los cuales 8 (2.3%) contestaron afirmativamente que poseían un familiar de primer grado con CI "confirmada". Esta proporción se comparó con el 3.9% de los que respondieron y no fue significativa desde el punto de vista estadístico. Además, en relación con los que no respondieron la encuesta, el 1.3% de los 550 parientes de primer grado de sexo femenino dentro del espectro de edades considerado por Curhan, informó presentar CI "confirmada", una proporción virtualmente idéntica a la hallada en la encuesta enviada por correo (1.5%). De esta manera, los datos sugieren que si existió algún sesgo de selección entre quienes respondieron a la encuesta, éste no fue grande.

Las estimaciones sugieren que de los integrantes de la ICA que tienen CI confirmada según la NIDDK, la prevalencia de CI en familiares de primer grado de sexo femenino de 31 a 73 años es de 995 (intervalo de confianza 95%: 653 a 1 337) por cada 100 000. Debido a que Curhan y col. hallaron una prevalencia de 60/100 000, la razón del riesgo,  $\lambda$ , para parientes de primer grado de género femenino en este grupo etario es 17 (intervalo de confianza de 11 a 22).

Los resultados de esta encuesta indican que la prevalencia de CI en parientes de primer grado de pacientes con CI puede ser 17 veces la que se esperaría en la población general.

Los autores reconocen que en esta encuesta no pudieron utilizar el criterio de hidrodilatación para determinar si los miembros familiares (o los que respondieron en tal caso) cumplieron con los criterios de CI de la NIDDK. Esto requeriría recursos abundantes y sería mejor realizado en el contexto de un estudio genético-epidemiológico cuidadoso para establecer categorías intermedias de CI y para recolectar ADN para análisis genómico.

El riesgo relativo de 17 para familiares de primer grado podría ser resultado del pasaje entre familias de genes de susceptibilidad para la CI, por exposiciones ambientales compartidas o por ambos fenómenos. Aunque probablemente el medio ambiente desempeña un papel en la CI, los investigadores consideran que es poco probable que sea la única causa de agrupamiento familiar, por dos motivos. El primero es la diferencia en la concordancia entre gemelos monocigóticos y bicigóticos, lo que sugiere que las exposiciones ambientales compartidas, al menos durante las dos primeras décadas de la vida, no representan totalmente la expresión de la enfermedad. El segundo es el hallazgo de que entre las familias con más de un familiar afectado identificadas en la encuesta, varios informaron la presencia de familiares de segundo y de tercer grado con CI o con síntomas de CI.

El valor  $\lambda$  de 17 para parientes de primer grado de pacientes con CI es mayor que el hallado en una variedad de patologías que están siendo investigadas de cerca en forma rigurosa en cuanto a la susceptibilidad genética. Este valor  $\lambda$  excede el de la diabetes mellitus tipo 1, en la cual casi la totalidad de los estudios genéticos identificaron un gen de efecto principal (IDDM1). ¿Existe un gen de efecto principal para la CI? Aunque el valor  $\lambda$  hallado es congruente

con esta afirmación, podría ser consecuencia de la sumatoria de genes de efectos más modestos, de exposiciones ambientales compartidas o de ambos fenómenos. De esta manera, un modelo genético para la CI no se puede discernir hasta que se inicien estudios genómicos.

La etiología de la CI permanece incierta y las especulaciones varían dentro de un amplio espectro de vías infecciosas, alérgicas, neurogénicas, tóxicas y autoinmunes, por lo que aún no ha emergido un gen candidato para la CI.

La encuesta entre miembros de la ICA con CI comentada en este estudio reveló una prevalencia de esta patología en familiares de primer grado de sexo femenino de 17 veces la hallada por Curhan y col., lo que sugiere la existencia de una contribución genética para la CI.

## 9 - Manejo de los Cálculos Ureterales

*European Urology* 45(6):714-721, Jun 2004

---

*La evolución con el manejo endoscópico de los cálculos ureterales en cualquier posición es mejor que con litotricia con onda de choque extracorpórea y es más económica, si bien se requiere equipamiento, habilidad y experiencia para lograr esos resultados superiores.*

---

Los avances en el diseño de los ureteroscopios y el desarrollo continuo de la litotricia por onda de choque extracorpórea (LOCE), han producido un cambio en el equilibrio del empleo de esas modalidades de tratamiento para el manejo de los cálculos ureterales.

La LOCE, introducida por Chaussy y col. en la rutina de la práctica clínica en 1982, es actualmente el método más ampliamente utilizado para el manejo de los cálculos renales y ureterales proximales. Sin embargo, los menores índices de éxitos y los problemas asociados con el tratamiento la excluyen como opción para todos los pacientes, y la ureteroscopia combinada con litotricia intracorpórea se está convirtiendo rápidamente en terapia de primera línea para los cálculos ureterales proximales.

Las indicaciones para la litotricia ureteroscópica han aumentado con los pequeños ureteroscopios semirrigidos y la confiable tecnología láser, así como con la producción de instrumentos flexibles más fuertes.

La probabilidad de pasaje espontáneo de los cálculos no ha cambiado con el desarrollo de métodos de tratamiento menos invasivos. En pacientes con diagnóstico reciente de cálculo único ureteral proximal o distal, hasta el 98% de los cálculos menores de

5 mm de diámetro, es probable que pasen espontáneamente. Sin embargo, esta estrategia de tratamiento es menos apropiada para los pacientes con obstrucción parcial prolongada de más de 6 semanas, o síntomas persistentes de dolor o infección urinaria, que disminuyen el umbral para la intervención.

La predicción de pasaje del cálculo es importante y puede evitar intervenciones innecesarias, si bien continúa siendo tema para investigaciones futuras.

La decisión acerca de emprender o no tratamiento activo debería estar basada en un número de factores que incluyen el tamaño del cálculo, su localización y composición, la preferencia del paciente, el costo del tratamiento y la disponibilidad de un cirujano que efectúe prácticas mínimamente invasivas o de un centro especializado.

Varios estudios demostraron la eficacia clínica de la LOCE para fragmentar y eliminar los cálculos ureterales, y sus impulsores aseguran que es efectiva y no invasiva, ya que puede realizarse en consultorio externo con sedación intravenosa. Los detractores sostienen que los índices de éxitos informados en muchos estudios no contienen información adecuada acerca de la extensión del seguimiento. Los períodos libres de cálculos no son tan prolongados como con la ureteroscopia, y la localización del cálculo durante la LOCE es frecuentemente difícil.

La manipulación retrógrada del cálculo seguida por la LOCE es una alternativa histórica, especialmente cuando se encuentran dificultades técnicas con los equipos para litotricia más antiguos. De todas maneras, puede ser difícil manipular un cálculo impactado, y la posibilidad de obstrucción postratamiento por un gran fragmento en un uréter edematizado, permanece presente. El riesgo puede ser minimizado con la colocación de un *stent* en el momento de la manipulación del cálculo.

Los avances en la tecnología ureteroscópica con la introducción de ureteroscopios de pequeño calibre semirrígidos y flexibles combinados con láser mejoraron los índices de períodos sin cálculos luego de la ureteroscopia y disminuyeron el riesgo de complicaciones.

En los casos en que el elevado índice de masa corporal excluya el éxito de la LOCE por la imposibilidad de hacer blanco en el cálculo, la litotricia ureteroscópica constituye una alternativa exitosa.

Los equipos para litotricia endoscópica incluyen dispositivos ultrasónicos, electrohidráulicos y mecánicos, así como de tipo láser. Aun en los primeros estudios, los índices de períodos libres de cálculos eran claramente superiores al 90% luego del procedimiento endoscópico único para los cálculos ureterales proximales, mediales o distales tratados ureteroscópicamente, utilizando distintos ureteroscopios o litotritores electrohidráulicos o de tipo láser, mientras que la morbilidad global era baja.

Un problema común es la inserción inicial del ureteroscopio, particularmente debido a que con los instrumentos flexibles, cuando es común la inserción repetida del instrumento o ésta es dificultosa, es más probable que se lesione el uréter. La incidencia de trauma ureteral es actualmente más baja que antes, si bien se ha informado en hasta el 15% de todos los

procedimientos endoscópicos, mientras que los estudios iniciales informaban índices de perforación entre el 15% y el 30%. El empleo de acceso ureteral con una vaina cobertora parecería disminuir ese riesgo, al facilitar el acceso por medio de la ureteroscopia flexible. Este acceso es de fácil utilización y presenta el beneficio agregado de la visualización directa de la inserción del ureteroscopio.

No existe lugar para la ureterolitotomía abierta en los centros urológicos adecuadamente equipados y la eliminación de esa forma de tratamiento debería ser el objetivo de todos los urólogos. Actualmente, la anatomía compleja, las dificultades para posicionar al paciente para un procedimiento mínimamente invasivo, la gran cantidad de cálculos, o la cirugía ureteral abierta previa, son algunos de los factores que deberían ser considerados para derivar al paciente a un centro endourológico especializado. De todas maneras, con el aumento de la disponibilidad del láser para la fragmentación de los cálculos y los continuos avances en el diseño de los instrumentos, las indicaciones para la cirugía abierta están desapareciendo rápidamente.

La ureterolitotomía laparoscópica, retroperitoneal y transperitoneal, fue introducida en 1979, y desde entonces ha sido considerada como alternativa efectiva. Diversos autores acuerdan acerca de la eficacia del abordaje laparoscópico y que las indicaciones actuales para ureterolitotomía laparoscópica incluyen los cálculos que no son accesibles por ureteroscopia, que no pueden ser fragmentados con modalidades mínimamente invasivas o que requieren tratamiento simultáneo con otras patologías del tracto urinario; los grandes cálculos mayores de 2 cm impactados en el uréter superior pueden ser considerados una indicación relativa.

El acceso ureteroscópico transcutáneo es una alternativa de tratamiento viable para los cálculos ureterales más altos, en los casos en que no es posible el manejo ureteroscópico. Este abordaje emplea el ureteroscopio flexible combinado con el litotritor láser y presenta elevado índice de tiempo libre de cálculos, si bien puede acompañarse de riesgos importantes.

En general los pacientes con constricción ureteral significativa y grandes cálculos son manejados mejor por cirugía transcutánea e incisión anterior de la constricción seguidas por LOCE. La ureteroscopia anterior transcutánea puede potencialmente asociarse con mayor índice de complicaciones, que incluyen hemorragias que requieran transfusión, neumotórax, hemotórax, empiema, sepsis y posible lesión de los órganos circundantes. Por lo tanto, ese abordaje debería utilizarse solamente si ha fracasado una ureteroscopia previa o si es previsible que fracase, aunque debe intentarse antes de recurrir a un procedimiento de tipo abierto.

La Academia Americana de Urología estableció sus recomendaciones para el tratamiento de los cálculos ureterales, y si bien esas normas son claras para el



manejo de los pequeños cálculos ureterales por LOC *in situ*, son menos claras para el tratamiento de los grandes cálculos mayores de 1 cm en el uréter superior. Datos importantes presentados indican que hasta el 98% de los cálculos menores de 5 mm de diámetro, especialmente en el uréter distal, se eliminarán espontáneamente.

En 2004, sin embargo, la decisión de cómo abordar la mayoría de los cálculos ureterales se divide entre la LOCE y la litotricia con láser. En resumen, aunque los procedimientos endoscópicos son generalmente definitivos para la remoción de un cálculo ureteral, se han obtenido aceptables índices de éxitos con la LOCE, convirtiéndola en tratamiento de primera línea para la mayoría de los cálculos proximales. La ureteroscopia presenta índices de éxitos que en algunos estudios se aproximan al 100% y que la convierten claramente en el tratamiento de elección, así como la opción luego del fracaso de la LOCE.

Las recomendaciones para el tratamiento de los cálculos ureterales deben estar basadas en la preferencia del paciente, la evidencia publicada, la experiencia del cirujano, la disponibilidad de equipamiento y los costos, aunque frecuentemente la selección de una estrategia de tratamiento puede depender de otros factores, por ejemplo, el tiempo de espera para la admisión hospitalaria.

La LOCE es efectiva, si bien no tan efectiva como tratamiento inicial en comparación con la ureteroscopia, y puede prevenir la necesidad de tratamientos más invasivos en una cantidad sustancial de pacientes. Debería solamente ser considerada como opción inicial de tratamiento en los casos de cálculos con tamaño menor de 10 mm. El uso rutinario de *stents* debería evitarse, ya que la fragmentación y los índices de períodos libres de cálculos se han informado como bajos. Para los cálculos más grandes, la ureteroscopia con láser inicial es de mayor utilidad tanto para los cálculos proximales como distales, y presenta mejor relación entre el costo y el beneficio, ya que proporciona mayores períodos libres de cálculos luego de tratamiento único. Cuando se ha comprobado que no existen contraindicaciones para la anestesia general, la ureterolitotricia con láser debe ser considerada como una excelente modalidad de tratamiento de primera línea para los cálculos ureterales, especialmente para el problema de los grandes cálculos.

En manos experimentadas, concluyen los autores, la evolución del manejo endoscópico de los cálculos ureterales en todas las ubicaciones es mejor que con la LOCE y es menos costoso, si bien se requiere equipamiento, habilidad y experiencia para lograr esos resultados superiores.

## 10 - Fertilidad luego de Altas Dosis de Quimioterapia por Cáncer Testicular

*Urology* 137(1):137-140, 2004

---

*En algunos pacientes la espermatogénesis reaparece luego de altas dosis de quimioterapia por cáncer testicular, por lo que deben ser informados que pueden o no ser fértiles después de ese procedimiento.*

---

La introducción de la quimioterapia basada en el cisplatino para tratar el cáncer testicular avanzado ha mejorado notoriamente la curación. La combinación de los regímenes quimioterapéuticos que incluyen cisplatino y bleomicina producen la curación en la mayoría de los individuos con tumores malignos de células germinales del testículo. Sin embargo, aproximadamente 20% a 30% de esos pacientes no alcanzan todavía remisión completa y duradera. Se ha intentado la quimioterapia con dosis escalonadas para las neoplasias refractarias al cisplatino, y se ha desarrollado como tratamiento adyuvante el trasplante de células madre de sangre periférica.

Los autores administraron varios cursos de quimioterapia con altas dosis (QAD), combinados con trasplante de células madre de sangre periférica, a muchos pacientes con tumores avanzados de células germinales. Si bien la QAD mejora el pronóstico de esos tumores, la toxicidad gonadal es más grave y persistente. La preservación de la función testicular durante el tratamiento del cáncer testicular es importante debido a que la mayoría de los pacientes son jóvenes.

Se incluyeron los pacientes que entre 1994 y 2001, en el Departamento de Urología de la Universidad de Kobe, recibieron QAD con carboplatino, etopósido e ifosfamida combinada con trasplante de células madre de sangre periférica, por presentar tumores de células germinales masculinas. La edad media de los individuos fue de 32.2 años, y el período de seguimiento medio de 41 meses.

A todos los pacientes se les efectuó análisis del semen luego de más de 6 meses de finalizada la QAD, con 3 días de inactividad sexual. La evaluación del esperma por eyaculación anterógrada incluyó la densidad espermática, la motilidad, el volumen y el porcentaje de espermatozoides vitales y anormales. Los pacientes fueron categorizados como azoospermicos y no azoospermicos.

Los datos sobre la función gonadal (niveles de hormonas séricas) se obtuvieron al mismo tiempo que el análisis de semen, por lo menos 6 meses después del último curso de quimioterapia. Se determinaron las relaciones entre la edad en el momento del tratamiento, análisis del semen, período de seguimiento, niveles séricos de hormonas foliculoestimulante, luteinizante, testosterona, prolactina y estradiol, así como la dosis acumulada de cisplatino y carboplatino.

Para determinar la significación estadística de las diferencias se empleó la prueba en U de Mann-Whitney, estableciéndose un valor de  $p < 0.05$ .

La espermatogénesis se restauró luego de la finalización de la QAD en 5 de 10 pacientes. Las medias de edad de los individuos con tratamiento en los grupos con azoospermia y sin azoospermia fueron de 36.2 y 28.2 años, respectivamente. El período de seguimiento fue similar en ambos grupos. La concentración espermática media y la motilidad luego de la QAD, entre los individuos no azoospermicos fueron de 42.4 millón/ml y de 67.2%, respectivamente. No se observaron trastornos significativos en la morfología espermática ni en el volumen. Todos los pacientes con presunción de eyaculación retrógrada estaban en el grupo azoospermico.

Los niveles de hormona foliculoestimulante luego de la QAD en el grupo sin azoospermia fueron significativamente menores que en el grupo con azoospermia. Los valores de hormona luteinizante, testosterona, prolactina y estradiol fueron similares y dentro de la gama normal en ambos grupos. Las dosis acumuladas de cisplatino y carboplatino también fueron similares entre los dos grupos. No se encontró relación aparente entre la dosis total de las drogas y la reaparición de la espermatogénesis. De la misma manera, los niveles hormonales séricos no se correlacionaron con las dosis acumuladas de cisplatino y carboplatino.

Resulta dificultoso predecir el efecto de la quimioterapia sobre la función testicular luego del tratamiento para el cáncer de testículo. Más de la mitad de los pacientes con tumores de células germinales testiculares desarrollan alteraciones de la espermatogénesis antes del tratamiento citotóxico. Esta infertilidad pretratamiento documentada y su reversibilidad en algunos casos luego del tratamiento anticanceroso exitoso hacen difícil determinar el verdadero efecto de la terapia citotóxica sobre la infertilidad a largo plazo. La introducción de la estrategia "esperar y ver" en algunos pacientes con cáncer testicular y los recientes estudios prospectivos que comparan individuos con tratamiento citotóxico y sin él, proporcionaron los medios para la estimación del efecto del propio tratamiento sobre la infertilidad a largo plazo. Sin embargo, hasta el presente, el estado de la fertilidad postterapéutica es difícil de predecir en los pacientes con cáncer.

Autores previos informaron que la toxicidad gonadal inducida por la quimioterapia y la reparación de la espermatogénesis están relacionadas con el tipo de drogas empleadas, sus dosis totales y la duración de la terapia. Comunicaron también que la irreversibilidad de la afectación de la espermatogénesis debida a la quimioterapia está determinada por la dosis acumulada de cisplatino: a dosis menores a 400 mg/m<sup>2</sup> es poco probable que la producción de esperma a largo plazo y la función endocrina estén alteradas. Sin embargo, dosis mayores generalmente provocan pérdida a largo plazo de la función gonadal endocrina y exocrina. Otros encontraron que el riesgo de azoospermia postterapéutica se incrementa cuando la dosis acumulada de cisplatino es mayor de 600 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, según los autores, pocos informes

comunicaron infertilidad luego de la QAD para el cáncer de células germinales.

En el presente ensayo, la dosis acumulada de cisplatino y carboplatino fue similar en ambos grupos de individuos azoospermicos y no azoospermicos, lo que sugiere que el potencial para la reaparición de la espermatogénesis luego de la QAD existe. La dosis de la droga no se correlacionó con el estado de la fertilidad en este estudio.

Se informó que la reaparición de la espermatogénesis tiene lugar entre el segundo y el cuarto año luego de la quimioterapia convencional en la mayoría de los pacientes, aunque el periodo postratamiento fue similar en ambos grupos ( $p = 0.2349$ ). Estos hallazgos sugieren que el tiempo de reaparición no es condición suficiente y necesaria para revertir la toxicidad gonadal inducida por la quimioterapia, y para permitir que reaparezca la espermatogénesis.

Otros investigadores también informaron que la quimioterapia basada en el cisplatino inducía disfunción gonadal con azoospermia en prácticamente todos los pacientes y que el nivel de hormona foliculoestimulante se incrementaba simultáneamente en la mayoría de los individuos. Cuando el epitelio germinal resulta lesionado por las drogas citotóxicas, las concentraciones de hormona foliculoestimulante aumentan, lo que explica la correlación inversa entre la disminución de la concentración espermática y el incremento de los valores séricos de esta hormona. En el presente ensayo se observó que los valores de esa hormona luego de la QAD fueron menores en el grupo de pacientes no azoospermicos ( $p = 0.0472$ ).

El aumento de la concentración de hormona luteinizante durante 6 meses después de la quimioterapia indica disfunción persistente de las células de Leydig, a pesar de los valores normales de testosterona. Cuando la disfunción de esas células es completa, las concentraciones de hormona luteinizante aumentan y los valores de testosterona caen. En el presente ensayo, los niveles de testosterona y de hormona luteinizante estuvieron dentro de la gama normal en ambos grupos de pacientes, lo que indica que la QAD no induce disfunción completa de las células de Leydig. De todas maneras, la producción de testosterona puede estar reducida en hombres con lesión de los túbulos seminíferos, si bien los niveles de testosterona permanecen dentro de la gama normal, por lo que se requieren más investigaciones para clarificar esa relación.

La motilidad de los espermatozoides en dos de los pacientes fue del 83% y del 77%, lo que sugiere que la incapacidad de procreación luego de la QAD podría ser debida a motilidad espermática reducida.

La concentración de hormona foliculoestimulante es un elemento que refleja la fertilidad luego del tratamiento con QAD para los tumores de células germinales. Sin embargo, el estado de la fertilidad luego de la QAD es difícil de predecir, si bien la espermatogénesis se recupera en algunos de los



pacientes. Se debería emprender una discusión abierta acerca del riesgo de infertilidad, así como de la criopreservación del semen antes del tratamiento y del índice de fertilidad de los pacientes luego de la terapia, antes de iniciar la QAD.

## 11 - Análisis de Eficacia de Doxazosina de Liberación Controlada versus Tamsulosina para el Manejo de la Hipertrofia Prostática Benigna

International Journal of Clinical Practice 58(1):6-10, Ene 2004

---

*Los resultados de este estudio demuestran que el sistema terapéutico de liberación gastrointestinal controlada de doxazosina es de eficacia superior a la tamsulosina en el manejo de los pacientes con hipertrofia prostática benigna.*

---

Los antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos alfa 1 son considerados como el tratamiento no invasivo de primera línea para el manejo de la hipertrofia prostática benigna (HPB). En estudios controlados con placebo demostraron aliviar en 30% a 40% los síntomas en el tracto urinario bajo y mejorar en 16% a 25% los índices de flujo urinario máximo. Si bien los datos comparativos son limitados, la evidencia hasta el presente sugiere que todos los antagonistas de los receptores alfa 1 son igualmente efectivos con respecto a esos parámetros.

La doxazosina es un antagonista selectivo alfa 1 de larga acción, con base quinolónica y vida media de 16 a 22 horas. Estudios previos publicados documentaron la efectividad de la titulación de las dosis de doxazosina para el manejo de individuos con HPB. El sistema terapéutico de liberación gastrointestinal controlada de doxazosina (STGD) demostró ofrecer un perfil farmacocinético y un índice de liberación de la droga potenciados con respecto a la formulación estándar, con la misma vida media y mínima necesidad de titulación de la dosis.

La tamsulosina demostró también su eficacia en el manejo de la patología. Este antagonista selectivo de los receptores alfa 1 adrenérgicos tiene una base sulfonamídica, se encuentra disponible en formulación de liberación modificada y tiene una vida media de 10 a 13 horas.

Los análisis se basaron en los datos provenientes de una población de hombres con una media de edad de 65 años y antecedentes de HPB con duración media de 1.5 años. La mayoría (72%) eran normotensos luego de la fase inicial con placebo. La HPB se definió

con una puntuación internacional de síntomas prostáticos igual o mayor a 12, índice de flujo urinario máximo (IFUM) igual o mayor a 5 ml/s para un volumen de emisión de orina total igual o mayor a 150 ml, y agrandamiento prostático en el examen por tacto rectal.

Fueron aleatorizados 52 pacientes para el tratamiento con 4 a 8 mg/día de STGD o con 0.4 a 0.8 mg/día de tamsulosina.

El estudio, de 20 semanas de duración, a doble ciego, aleatorizado y transversal, consistió en cuatro fases: 2 semanas con placebo; período de tratamiento de 8 semanas con el STGD o con tamsulosina; período de lavado de 2 semanas con placebo, y período de tratamiento de 8 semanas con las drogas estudiadas pero en forma alternada.

Luego de la publicación de los principales resultados, la eficacia comparativa se precisó aun más por medio de los dos análisis siguientes: cambios en el IFUM y en las subpuntuaciones relacionadas con la obstrucción y los síntomas irritativos al finalizar las primeras 8 semanas de tratamiento (antes del período de lavado) y cambios en esos índices luego de las primeras 4 semanas de tratamiento para ambos períodos terapéuticos combinados (antes de la titulación de las dosis).

Luego de las primeras 8 semanas de tratamiento y previamente al período de lavado con placebo, los resultados mostraron que tanto el STGD como la tamsulosina produjeron mejoría significativa ( $p < 0.001$ ) desde los valores basales, para el IFUM y en las subpuntuaciones para la obstrucción y la irritación, con diferencia estadísticamente significativa a favor del STGD.

Las dosis finales medias al término de las primeras 8 semanas de tratamiento fueron 6.33 mg/día para el STGD y 0.66 mg/día para la tamsulosina. En ese mismo período, el 58% de los individuos requirieron titulación hasta la dosis más alta de doxazosina (8 mg/día) y el 65% hasta la dosis más alta de tamsulosina (0.8 mg/día).

Luego de las primeras 4 semanas de tratamiento y previamente a la titulación de las dosis, los datos provenientes de ambos períodos combinados en relación con la eficacia demostraron que el STGD a 4 mg/día y la tamsulosina a 0.4 mg/día proporcionaron mejoría significativa ( $p \leq 0.001$ ) del IFUM total y de las subpuntuaciones para la obstrucción y la irritación, con respecto a los valores basales. Nuevamente los cambios observados con el STGD fueron más favorables que con la tamsulosina. Se constató diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para la subpuntuación obstructiva del IFUM, así como tendencia numérica a favor del STGD para los cambios en el IFUM total.

El análisis de la eficacia en los distintos períodos de este estudio, demostró que el STGD fue más efectivo que la tamsulosina para el alivio de los síntomas del tracto urinario bajo. Las diferencias en la eficacia se observaron tan tempranamente como a las 4 semanas, con dosis de 4 mg/día para el STGD y de 0.4 mg/día para la tamsulosina. También más pacientes pudieron alcanzar los objetivos del tratamiento con el STGD (42%), que con la

tamsulosina (35%).

Los análisis de eficacia presentados en este ensayo se llevaron a cabo a partir de datos provenientes de la primera comparación directa del STGD con la tamsulosina en el manejo de la HPB. Previamente, los informes acerca de la superioridad de alguno de los bloqueantes de los receptores adrenérgicos alfa 1 sobre los otros habían sido esencialmente especulativos y basados en datos que provenían de estudios individuales con metodologías muy diferentes, comentan los autores.

La eficacia superior del STGD puede ser explicada en términos de su farmacología. Si bien ambas drogas pertenecen a la misma clase terapéutica de los antagonistas selectivos alfa 1 adrenérgicos, existen componentes intrínsecamente diferentes. Esas diferencias químicas pueden afectar la manera en que los respectivos componentes interactúan con los receptores pertinentes durante el tratamiento de la HPB. En estudios sobre el crecimiento prostático, la doxazosina demostró aumentar el índice apoptótico del epitelio glandular y de las células musculares lisas, lo que se correlaciona con la mejoría de los síntomas de la patología, si bien no es consecuencia de la inhibición de los receptores adrenérgicos. Similares efectos apoptóticos se observaron con otro antagonista selectivo alfa 1 que es la terazosina, pero no con la tamsulosina.

El objetivo de estos 2 análisis fue determinar la eficacia y no la tolerancia. Sin embargo, debido a que la tendencia a producir eventos adversos de los distintos antagonistas de los receptores alfa 1 adrenérgicos ha sido frecuentemente comparada, los perfiles de efectos colaterales del STGD y de la tamsulosina son interesantes, comentan los autores. La incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue similar entre los pacientes que recibieron el STGD (38%) y la tamsulosina (40%) y la mayoría fueron de intensidad leve a moderada. Dos de los pacientes discontinuaron el tratamiento como resultado de eventos adversos relacionados con la terapia (vértigos y vértigos posturales), ambos habían recibido tamsulosina en la primera fase de tratamiento. La tamsulosina, debido a su selectividad preferencial por los receptores alfa 1 adrenérgicos de la próstata, se describió en la literatura como uroselectiva. Sin embargo, no existieron evidencias en el presente ensayo de que el perfil de selectividad de la tamsulosina le confiriera alguna ventaja, en términos de tolerancia clínica.

En conclusión, señalan los autores, los datos confirman las sugerencias previas de que la doxazosina es superior a la tamsulosina en el manejo de los pacientes con HPB. Los resultados tienen implicancias potenciales importantes para la práctica clínica, agregan, y requieren la confirmación por medio de estudios más amplios y a doble ciego.

## 12 - Liberación Transdérmica de Testosterona: Parches y Geles

World Journal of Urology 21:316-319, 2003

---

*Tanto los parches como los geles de testosterona son contribuciones valiosas para el tratamiento de reemplazo androgénico.*

---

El hipogonadismo tiene lugar en todos los grupos etarios. Las complicaciones más serias del tratamiento con andrógenos son escasas y se relacionan típicamente con la edad. Por encima de los 50 años la enfermedad prostática, una condición asociada con los andrógenos, se vuelve más frecuente.

Mientras que las preparaciones de testosterona de larga duración de acción ofrecen grandes ventajas en cuanto a la conveniencia y aceptabilidad por parte de los pacientes más jóvenes, en aquellos de edad más avanzada es más deseable que su administración pueda ser discontinuada en un período corto de tiempo. Además, las reacciones idiosincráticas de la conducta a la administración de la hormona no son predecibles y, de esta forma, es más aconsejable comenzar la terapéutica con una preparación de acción corta. Cuando no aparecen efectos adversos de tipo conductuales puede realizarse el pasaje a la administración de una testosterona de acción prolongada. Las preparaciones transdérmicas son adecuadas para estos propósitos ya que sus niveles plasmáticos descienden a valores pretratamiento en 24 a 72 horas.

La testosterona puede ser liberada en la circulación sanguínea a través de la piel intacta –genital o no genital–. Este tipo de administración entrega testosterona a una tasa controlada, evitando el primer paso hepático y reproduciendo el ritmo diario de secreción, sin el pico y los niveles mínimos que se observan con las inyecciones de acción prolongada.

Los parches iniciales fueron inicialmente diseñados para la liberación de testosterona a partir de la piel escrotal, en donde la permeabilidad es cinco veces mayor que la de otras áreas cutáneas. Requerían rasurado semanal de la zona y para algunos pacientes su aplicación y el mantenimiento por 24 horas resultaban dificultosos.

El parche escrotal transdérmico (de 60 mm de diámetro) es una película delgada que contiene de 10 a 15 mg de testosterona no modificada y es capaz de liberar de 4 a 6 mg por día hacia la circulación. Los pacientes que usan estos parches transdérmicos experimentan mejorías significativas en su función sexual, sensación de bienestar, estado de ánimo y energía. El parche se utiliza por 22 a 24 horas y el escroto debe estar libre de vellos para su correcta adhesión. Luego de la aplicación, los niveles plasmáticos de la hormona ascienden hasta un máximo 2 a 4 horas después de la administración y permanecen dentro del valor medio normal por las 22 a



24 horas siguientes. Luego de su remoción, los niveles plasmáticos descienden muy rápidamente. Un estudio que incluyó 11 pacientes con hipogonadismo durante 7 a 10 años mostró que las concentraciones plasmáticas de la testosterona permanecieron dentro de valores normales durante el período completo de tratamiento.

Los volúmenes prostáticos se incrementaron ligeramente pero no excedieron el tamaño con respecto a un grupo utilizado como comparación. De la misma forma, los valores del antígeno prostático específico (APE) permanecieron dentro de límites normales. La administración transdérmica escrotal está asociada con niveles elevados de  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) como resultado de las concentraciones elevadas de  $5\alpha$ -reductasa en la piel escrotal. A pesar de no ser fisiológica, la elevación plasmática de DHT tiene probablemente una escasa significación fisiopatológica. El uso a largo plazo de DHT como terapia de reemplazo androgénica no tiene efectos adversos significativos. El parche puede ser irritante, y su uso no es posible si la superficie escrotal no es adecuada, lo cual es a veces el caso de los hombres con hipogonadismo. Para superar estas limitaciones, se han desarrollado parches no escrotales.

Estos parches tienen un reservorio que contiene testosterona con un vehículo intensificador de la permeabilidad y geles. Los parches que liberan testosterona natural en cantidades de 5 mg/día (2.5 mg para adolescentes y 7.5 mg para quienes tienen un índice de masa corporal muy por encima del promedio) se aplican durante la noche en sitios rotativos: espalda, muslos, abdomen y parte superior de los brazos. La transferencia acumulativa de los parches hacia la circulación sistémica fue de  $5.48 \pm 2.48$  mg con un 60% de entrega durante las primeras 12 horas. El sistema de liberación produce niveles séricos de testosterona con una variación diurna normal y con niveles plasmáticos normales de DHT y de  $17\beta$  estradiol ( $E_2$ ). Se informaron mejorías con respecto a la función sexual, libido, nivel de energía y estado de ánimo.

El efecto adverso más frecuente son las reacciones cutáneas locales. El 50% de los que participaron en un ensayo informaron presencia de eritema leve a moderado y transitorio en algún momento durante el tratamiento. Rara vez ocurrió dermatitis alérgica generalizada que requiriese la suspensión del tratamiento. Reacciones semejantes a ampollas por quemaduras se produjeron en 12% de los pacientes.

Sin embargo, la mayoría de estas reacciones se asociaron con la aplicación del parche sobre una prominencia ósea o en partes del cuerpo que podrían haber sido objeto de presión excesiva durante el descanso o al estar sentados. El pretratamiento en el sitio de aplicación con acetato de triamcinolona disminuye las reacciones cutáneas. La eficacia clínica fue tan efectiva como la de las inyecciones convencionales de ésteres de testosterona.

En relación con la seguridad del sistema transdérmico de testosterona, los valores de APE y del volumen prostático evaluado mediante ecografía transrectal se incrementaron. Como pudo esperarse, al normalizar los niveles plasmáticos de testosterona se normalizó la función prostática, aunque tanto los valores de APE y

del volumen prostático permanecieron dentro de límites normales. No se encontraron cambios de importancia en relación con los parámetros lipídicos o en los resultados de determinaciones séricas de diferentes parámetros bioquímicos.

El gel de testosterona se introdujo para tratamiento de reemplazo. Es hidroalcohólico, 1% (10 mg de testosterona por gramo de gel), administrado a razón de una dosis de entre 5 a 10 g de gel por día, lo que representa entre 50 y 100 mg de testosterona diarios. La farmacocinética del gel de testosterona ha sido estudiada extensamente. Los niveles séricos de la hormona se incrementan de 2 a 3 veces dos horas después de la aplicación, y aumentan en 4 a 5 veces luego de 24 horas. De allí en adelante, las concentraciones séricas se mantuvieron constantes en el límite superior de la normalidad dentro de los cuatro días de suspensión de la administración del gel de la hormona. Los niveles medios de DHT siguieron un patrón similar al de la testosterona. Los valores de  $E_2$  se incrementaron y siguieron el mismo patrón de la testosterona. La aplicación del gel en un sitio o en cuatro sitios no tuvo influencia de consideración en cuanto al perfil farmacocinético.

Estudios posteriores mostraron que del 9% al 14% de la testosterona administrada se halla biodisponible. Se consiguen niveles continuos de la hormona luego de 48 a 72 horas posteriores a la primera administración. La concentración de testosterona sérica y la de testosterona libre son similares a los 30, 90 y 180 días luego de la administración, por lo que no existe un incremento en el metabolismo relacionado con el tiempo. Los niveles séricos de hormona luteinizante (LH) y los de la folículoestimulante (FSH) se hallaron suprimidos en forma proporcional al valor sérico de testosterona. Con la administración de gel con 100 mg de hormona se observó un descenso en las globulinas fijadoras de esteroides sexuales, pero no con la dosis de 50 mg. La formulación del gel permite facilidad en el ajuste de la dosis (50-75-100 mg).

La eficacia clínica del gel transdérmico de testosterona fue evaluada en varios órganos blanco dependientes de andrógenos. El perfil de seguridad evidenció que los niveles de APE se incrementaron en forma proporcional al incremento en los valores de testosterona, pero no excedieron los valores normales. Se notó irritación cutánea en 5.5% de los pacientes. Estudios posteriores realizados con gel al 2.5% mostraron que 5 g del gel lograron niveles séricos fisiológicos de la hormona en hombres cuya producción endógena de testosterona se halla suprimida farmacológicamente por agonistas de la hormona liberadora de LH. Estos niveles se alcanzaron luego de aproximadamente 10 días. Las concentraciones séricas de DHT y de  $E_2$  no excedieron sus valores normales. Fue notable el hecho de que el lavado previo realizado diez minutos antes en la zona de aplicación del gel no afectó los perfiles farmacocinéticos. Los mismos autores pudieron establecer que el lavado previo del sitio de aplicación redujo la cantidad de testosterona recuperada del sitio de aplicación. Se halló además que la transferencia de persona a persona fue insignificante, ya que el frotado



intenso de la piel con personas cuyos niveles endógenos de testosterona se hallaban suprimidos no incrementó los valores plasmáticos de testosterona.

Recientemente se desarrolló una nueva preparación en gel al 1%. En un estudio realizado en 29 hombres con hipogonadismo que recibieron 50 mg de testosterona con el gel nuevo, las concentraciones máximas de testosterona, de DHT y de testosterona libre fueron 30%, 19% y 18% mayores que con el gel de testosterona disponible en forma comercial. En forma similar, las áreas bajo la curva (0-24 para testosterona total, libre y DHT) fueron 30%, 11% y 47% más grandes con esta nueva formulación. En un estudio clínico el incremento medio luego de 90 días fue de 12.41 nmol/l de testosterona con el gel que contenía 100 mg de hormona y de 6.54 nmol/l para el gel con 50 mg. Se señaló además un efecto positivo sobre el estado de ánimo, la libido y erecciones. Con ambas dosificaciones la masa corporal magra aumentó y la masa adiposa decreció. En la actualidad no existen explicaciones claras entre las diferencias observadas con las dos preparaciones en gel comparadas y se requieren estudios adicionales para poder asignar superioridad a una preparación por sobre la otra.

La liberación transdérmica de testosterona en la circulación sistémica cumple con los requerimientos

especificados para el tratamiento de reemplazo con testosterona. Tanto los parches como los geles liberan cantidades hormonales que generan niveles fisiológicos de testosterona plasmática. Para alguna de sus acciones, la testosterona es una prohormona que es convertida localmente en los tejidos a DHT y 17 $\beta$  estradiol. Con la liberación transdérmica de testosterona, los niveles plasmáticos de estos dos productos de conversión se sitúan principalmente dentro de límites fisiológicos, excepto cuando se emplea el parche escrotal, el cual genera niveles plasmáticos de DHT superiores a los normales, aunque probablemente este fenómeno no tenga importancia fisiopatológica. Estas formas de tratamiento imitan el ritmo circadiano de la testosterona plasmática; no queda claro si esto resulta de importancia fisiológica.

En cuanto a las preparaciones estudiadas no se observaron efectos adversos sobre la próstata, los niveles de lípidos o las funciones renal o respiratoria. Las preparaciones transdérmicas permiten una cierta independencia de los pacientes con respecto a los servicios médicos. La reducción rápida de la testosterona circulante luego de la suspensión de la administración es una ventaja cuando surgen complicaciones relacionadas con el uso de esta hormona.

## Contacto Directo

### con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y a la colección Trabajos Distinguidos.

TD Nº	Título	Dirección
1	Algunas Consideraciones sobre...	• Dr. Enrique Bergón Jiménez, Cta. Toledo, km 12,500. 28905 Getafe, Madrid, España
2	Uso de Algoritmos Clínicos para...	• Dr. Phei Lang Chang, Department of Surgery, Division of Urology, Chang Gung Bioinformatics Center, Chang Gung Memorial Hospital, No. 5, Fu-Shing Street, Kweishan, Taoyuan 333, Taiwan
3	Chronic Testicular Pain:...	• Dr. P. Granitsiotis, 4/3 Ardgowan Court, 11 Gray street, Glasgow G3 7TX, Reino Unido
4	Citología de Orina en el Diagnóstico...	• Dra. Pilar González Peramato, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Guadalajara, calle Donantes de Sangre s/n, 19002 Guadalajara, España
5	Hormonal Supplementation and...	• Dr. Antonio Aversa, Cattedra di Medicina Interna, Department of Medical Pathophysiology, University "La Sapienza", Viale Policlinico 155, 0061, Roma, Italia
6	Evaluation of the Patient with...	• Dr. Edward J. Yun, Department of Urology, University of California at San Francisco, 400 Parnassus Avenue, Room A633, San Francisco, California, CA 94122, EE.UU.
7	Biochemical (Prostate Specific...	• Dirigir la correspondencia a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica
8	Prevalence of Interstitial cistitis...	• Dr. John Warren, Department of Medicine, Interstitial Cystitis Center, University of Maryland School of Medicine, 10 South Pine Street, Room 9-00, MSTF, Baltimore MD 21201, EE.UU.
9	Management of Ureteric Stones.	• Dr. David Tolley, The Scottish Lithotripter Centre, Western General Hospital, Crewe Road South, Edinburgh, EH4 2XU, Reino Unido
10	Fertility after High-Dose...	• Dr. Masato Fujisawa, Department of Urology, Kawasaki Medical School, 577 Matsushita, Kuwashiki-City, Okayama 701-0192, Japón
11	Doxazosin Controlled Release...	• Prof. Roger S. Kirby, Department of Urology Research, Ingleby House, St. George's Hospital, Blackshaw Road, London, SW17 0QT, Reino Unido
12	Transdermal Testosterone Delivery:...	• Dr. Louis J. G. Gooren, Section of Andrology of the Department of Endocrinology, VU University Medical Center, P. O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, Países Bajos

Las direcciones de los autores de la sección Artículos originales pueden solicitarse a Secretaría de Redacción SIIC, [secreda@siicsalud.com](mailto:secreda@siicsalud.com).