

Resúmenes SIIC

● NIVELES BAJOS DE TESTOSTERONA SE ASOCIAN CON MAL PRONOSTICO EN EL CANCER DE PROSTATA

Porto Alegre, Brasil

Descripción de la asociación entre niveles de testosterona en suero de pacientes con cáncer de próstata y la gravedad de esta enfermedad.

Journal of Urology 174(6):2178-2180, Dic 2005

Autores:

Teloken C y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Urology Department, Santa Casa Hospital

Título original:

Low Serum Testosterone Levels are Associated with Positive Surgical Margins in Radical Retropubic Prostatectomy: Hypogonadism Represents Bad Prognosis in Prostate Cancer

Título en castellano:

Los Niveles Séricos Bajos de Testosterona se Asocian con Márgenes Quirúrgicos Positivos en Prostatectomía Radical Retropúbica: El Hipogonadismo Representa Mal Pronóstico en Cáncer de Próstata

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia más frecuente en hombres. Si bien se ha observado que existe una asociación entre niveles bajos de testosterona en suero y mayor *score* en la clasificación de Gleason, estadio más avanzado y respuesta reducida al tratamiento, actualmente no existe ningún marcador sensible y confiable con el cual pueda predecirse la intensidad y la extensión extraprostática del tumor.

El objetivo de este estudio consistió en evaluar la asociación entre los niveles séricos totales de testosterona (TT) y los factores pronóstico en pacientes con CP a quienes se les efectuó prostatectomía radical (PR).

Material y métodos

El estudio, de diseño transversal, evaluó 64 pacientes que consecutivamente fueron sometidos a PR por CP, diagnosticado mediante análisis de un mínimo de 12 fragmentos de tejido glandular obtenido por biopsia prostática guiada con ecografía transrectal. Ninguno había recibido terapia hormonal adyuvante.

Se tomaron muestras de sangre de una vena del antebrazo antes de la biopsia, para determinar la TT mediante quimioluminiscencia y antígeno prostático específico (PSA [*prostate-specific antigen*]) por electroquimioluminiscencia. Se estableció que 27 0 ng/dl de TT marcaban el límite entre niveles bajos y normales de la hormona.

Se evaluó el tejido glandular obtenido por biopsia y por PR y fue estadificado según el *score* de Gleason; se clasificó a los individuos como portadores de un *score* bajo (2 a 6 puntos) o alto (7 a 10).

El estadio TNM, la perforación capsular, el compromiso de las vesículas seminales y los márgenes quirúrgicos se determinaron en todas las muestras obtenidas quirúrgicamente.

Se utilizaron las pruebas *t*, *chi* cuadrado y de Fisher y se asumieron como significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

Los 64 pacientes incorporados tenían 64.3 + 6.3 años, niveles de PSA de 8.55 + 6.2 ng/dL y de TT de 362 + 196.5 ng/mL. No se observaron diferencias de edad o niveles de PSA entre los individuos con niveles normales o bajos de TT, pero casi el 36% de los pacientes presentaban niveles bajos de esta hormona.

Al agrupar a los individuos según niveles bajos o normales de TT, no se observaron diferencias en el *score* de Gleason de las muestras tomadas por biopsia ($p = 0.56$; 56 individuos analizados) o de la PR ($p = 0.88$), tampoco en el estadio patológico ($p = 0.136$), la presencia de perforación capsular ($p = 0.247$) o de compromiso de vesículas seminales ($p = 0.844$); en tanto que la proporción de tejido prostático con márgenes posoperatorios negativos fue más frecuente en aquellos con niveles de TT normal es en comparación con quienes presentaban niveles bajos ($p = 0.026$).

En pacientes con márgenes positivos, los niveles de TT (ng/dL) fueron de 284.7 + 145.1; en tanto que en aquellos con márgenes negativos fueron de 385.7 + 205.2. En todos los casos, los ganglios regionales resultaron negativos para tejido tumoral.

Discusión

En este estudio se demostró que los niveles preoperatorios bajos de TT indican márgenes positivos en piezas de PR de pacientes con CP. Debe destacarse que más del 48% de los pacientes incorporados en este análisis mostraban un estadio tumoral T3 o T4, en coincidencia con lo informado para la población de varones con CP provenientes de Brasil. Este estadio avanzado al momento del diagnóstico de la enfermedad en Brasil, país de filiación de la institución donde se efectuó el estudio, se debería a las dificultades individuales para acceder al sistema de salud o a factores genéticos no identificados totalmente.

Otros autores también comunicaron la asociación entre bajos niveles de TT en estadios pretratamiento y la presencia de extensión extraglandular de CP, hecho que no pudo demostrarse en este estudio quizá debido al bajo número de individuos estudiados.

También se demostró en diferentes investigaciones que los pacientes con niveles bajos de TT presentaban mayor extensión de la enfermedad, peor pronóstico inmediato, respuesta reducida al tratamiento y mayor tasa de recaídas; en tanto que otros expertos comunicaron que los hombres con CP y niveles preoperatorios altos de TT presentaron una mayor tasa de supervivencia.

La naturaleza de la asociación entre niveles bajos de TT y CP de alto riesgo es poco conocida, y si bien en este estudio no se observó correlación entre los niveles de TT y el *score* de Gleason, los primeros aumentaron luego de la PR realizada a los pacientes en estudio. Los autores aseguran que la asociación real entre niveles séricos bajos de TT y la evolución clínica reducida en pacientes con CP requieren de evaluación y validación a largo plazo.

Autoevaluación de Lectura

La ocurrencia de bajos niveles de testosterona en pacientes con cáncer de próstata se asociaría con:

- A. *Mejor pronóstico de la evolución de la enfermedad.*
- B. *Mejor respuesta al tratamiento.*
- C. *Peor pronóstico de la evolución de la enfermedad.*
- D. *Sobrevida prolongada.*

[Respuesta Correcta](#)

LA TOXINA BOTULINICA ES EFICAZ PARA TRATAR TRASTORNOS UROLOGICOS

Londres, Reino Unido

La toxina botulínica inhibe la liberación periférica de acetilcolina y adenosina trifosfato; además, reduce la captación central de factores neurotróficos. Mediante estos 2 procesos actuaría sobre los mecanismos aferentes y eferentes responsables de la hiperactividad del músculo detrusor vesical.

European Urology 49(4):644-650, Abr 2006

Autores:

Apostolidis A

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Uro-Neurology, the National Hospital for Neurosurgery

Título original:

Proposed Mechanism for the Efficacy of Injected Botulinum Toxin in the Treatment of Human Detrusor Overactivity

Título en castellano:

Mecanismo Propuesto para Explicar la Eficacia de la Toxina Botulínica en el Tratamiento de la Hiperactividad del Detrusor Humano

Inyecciones de toxina botulínica en la vejiga humana hiperactiva: aspectos clínicos

Durante los últimos 6 años se ha empleado neurotoxina botulínica A (NTBA) –el veneno más potente conocido para el hombre– para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior, como aumento de la frecuencia, incontinencia y micción imperiosa debido a actividad incrementada neurogénica (AIN) o idiopática (AII) intratables del músculo detrusor de la vejiga. El tratamiento se fundamenta en la especulación teórica de que la NTBA podría bloquear de manera temporaria la hopharmacol. 19:191-9, 2004.

Aizenberg D, Weizman A, Barak Y. Sildenafil for selective serotonin reuptake inhibitor induced erectile dysfunction in elderly male depressed patients. J.o esquelético. Las inyecciones de NTBA produjeron un incremento de la capacidad vesical, del volumen a la primera contracción refleja del detrusor y de la complacencia de la vejiga, así como la inducción de cambios en la función del detrusor con aumento de sus presiones durante el llenado y vaciado del órgano. Estos cambios urodinámicos se traducen en mejorías sintomáticas significativas en la frecuencia e incontinencia que manifiestan los pacientes. Entre las respuestas clínicas a la NTBA se destaca la mejoría en la sensación de urgencia miccional, que se considera se debe al tratamiento aferente. En promedio, este beneficio se mantiene durante 9 a 11 meses después del tratamiento. Se han demostrado respuestas similares en pacientes con AIN intratables debidas a varias causas raquídeas y en otros sujetos con AII.

Papel del urotelio/suburotelio sensorial en la fisiopatología de la hiperactividad del detrusor

Nuevos hallazgos sustentan el papel de la innervación suburotelial en la expresión del receptor capsaicina TRPV1, el receptor purinérgico P2X₃ o la sustancia neuropéptida P sensorial (SP), o ambas, y el péptido relacionado con gen calcitonina. Los pacientes con AIN, y en menor grado aquellos con AII, muestran mayor innervación suburotelial inmunorreactiva TRPV1 y P2X₃ en comparación con los controles. La instilación intravesical de toxina fibra-C resinferatoxina en pacientes con AIN resultó en una franca disminución de fibras inmunorreactivas TRPV1 y P2X₃ sólo en quienes respondían clínicamente y produjo mejorías significativas en los síntomas del tracto urinario inferior y los parámetros urodinámicos en pacientes con AII. Las mujeres con AII presentaron mayor densidad de fibras inmunorreactivas comparadas con controles.

De igual modo, la liberación por parte del urotelio de neurotransmisores y de neuropéptidos y la expresión de receptores significa que ese revestimiento mucoso cumple un papel en la sensación mecánica de la vejiga humana. El descubrimiento de un nexo suburotelial de miofibroblastos o células intersticiales, ampliamente vinculadas a uniones desunidas (*gap junctions*) y que pueden responder a la adenosintrifosfatasa, propone que pueden ser el sustrato para un órgano con receptores de distensión. Est e nuevo conocimiento y las recientes observaciones clínicas y de laboratorio sugieren que el mecanismo de acción de la NTBA en la vejiga hiperactiva puede ser

más complicado que lo que se consideró originalmente.

Pruebas del efecto de la NTBA sobre vías aferentes

A pesar de la hipótesis establecida hace tiempo de que el efecto de la NTBA es selectivo sobre los nervios que contienen ACC e inhiben la liberación de ACC vesicular después de clivaje de la proteína sinaptosomal asociada con peso molecular de 25 KDa, las pruebas *in vivo* e *in vitro* parecen demostrar que la NTBA tiene efectos adicionales sobre los neuropéptidos, neurotransmisores y receptores que median la neurotransmisión sensorial. En cultivos de células de ganglios de la raíz dorsal de la rata, la NTBA mostró que induce una prolongada y duradera inhibición de la liberación de sustancia neuropéptida P. En otro estudio, inhibió la proteinquinasa C.

Pruebas del efecto de la NTBA en las vías aferentes vesicales

Estudios en animales probaron la inmunomodulación vesical aferente por vías purinérgicas. En un modelo de rata con AIN, la NTBA redujo la liberación de adenosina trifosfato (ATP) por el urotelio. En un modelo en ratas para estudiar el dolor, la administración intravesical de NTBA produjo mejoría de los intervalos entre contracciones de la vejiga. En un estudio reciente con biopsias de una población mixta de AIN y AII tratados con NTBA intradetrusor no se observó un cambio en la población neuronal suburotelial durante la respuesta clínica o durante el tiempo de recurrencia, pero sí mostró disminución progresiva y normalización de la inmunorreactividad nerviosa suburotelial, lo cual sugiere que la NTBA afecta la expresión de los receptores sensoriales en las fibras suburoteliales.

Mecanismo de acción de la NTBA sobre la vejiga humana hiperactiva

Ya se ha demostrado la difusión de la solución de toxina desde los sitios de inyección en el detrusor hacia el urotelio. Por lo tanto, los autores proponen que la droga inyectada en la vejiga hiperactiva ejerce un efecto inhibitorio complejo sobre la liberación de neurotransmisores excitadores y sobre la expresión axonal de otras proteínas en el urotelio y suburotelio, importantes para mediar reflejos intrínsecos o espinales que se presumen causan AIN. También postulan que el efecto inmediato se debe a la desensibilización aferente periférica y compromete la inhibición de la liberación vesicular de ACC, ATP y SP. La liberación urotelial de AC y ATP con el llenado vesical aumenta con la edad y la AIN espinal, lo cual involucra una liberación anormal de esos neurotransmisores en la hiperactividad del detrusor. La NTBA también puede inhibir la liberación de SP vesical de los nervios suburoteliales, lo cual prueba que el SP comparte una vía común con los transmisores muscarínicos y purinérgicos.

En sitios donde los miofibroblastos de la vejiga humana demostraron expresar receptores purinérgicos metabotróficos, al igual que en animales, y poseer filamentos intermediarios alfa músculo liso actina y vimentina, en coincidencia con cualquier miofibroblasto del organismo, la NTBA produce disminución en los filamentos contráctiles con lo cual resulta en menores activación y contractilidad. Un efecto secundario compromete la inhibición ulterior a nivel sináptico, hecho demostrado por inmunofluorescencia.

Las fibras aferentes C constituyen los dos tercios de los aferentes vesicales. Además, hallazgos experimentales sugieren que es la neuroplasticidad de esos aferentes la que está comprometida en la reorganización del reflejo miccional en el AIN y los reflejos intrínsecos de la pared vesical en el AII.

NTBA y vías vesicales eferentes

A pesar de que los autores enfatizaron en el mecanismo descrito referido a las fibras aferentes, parece muy probable que sea importante también el efecto de la droga sobre las fibras eferentes. Bajo estimulación de un campo eléctrico con alta frecuencia que imite el efecto de la hiperactividad parasimpática que podría suceder en pacientes con hiperactividad del detrusor, cintas de este músculo extirpadas de vejigas de ratas tratadas con la toxina mostraban disminución de la liberación neuronal de ACC. Un estudio *in vitro* con el mismo campo eléctrico manifestó la inhibición de la liberación de ACC y ATP a partir de la inervación motora parasimpática de la vejiga. En estudios clínicos, luego de inyectar toxina, disminuye la presión del detrusor durante las fases de llenado y vaciado, lo cual sugiere que ésta produce un efecto inhibitorio sobre la inervación del músculo liso del detrusor.

En las vías eferentes de la vejiga se han identificado varios neurotransmisores no adrenérgicos ni colinérgicos, tales como el polipéptido intestinal vasoactivo, neuropéptido Y y leucina-encefalina, por lo que se ha postulado que ellos pueden modular las entradas eferentes al tracto urinario

inferior.

Se requieren investigaciones ulteriores para determinar el efecto de la toxina sobre el balance de las acciones moduladoras trasmisoras sobre las vías aferentes y eferentes del reflejo miccional.

Conclusiones

Los autores postulan que el efecto inicial o periférico de la NTBA es inhibir la liberación de ACC y sustancia P, así como reducir la expresión axonal de los receptores purinérgicos. Luego la acción continúa a través de una desensibilización que consiste en disminuir la captación central de sustancia P y factores neurotróficos. Como resultado de la suma de estos 2 procesos se produce una inhibición profunda y prolongada de los mecanismos aferentes y eferentes que se consideran responsables de la hiperactividad del detrusor.

Autoevaluación de Lectura

¿De qué manera actúa la toxina botulínica sobre la vejiga?

- A. Bloquea los receptores alfa 1, del mismo modo que la tamsulosina.
- B. Vasodilatación del plexo venoso retropúbico.
- C. Inhibición de la liberación de acetilcolina y disminución de la captación central de factores neurotróficos.
- D. Como antiinflamatorio de la capa suburotelial de la uretra prostática.

Respuesta Correcta

● AUSENCIA DE TOLERANCIA A TADALAFILO DURANTE 6 MESES DE TRATAMIENTO

Sidney, Australia

El tratamiento con 20 mg de tadalafilo a demanda durante 6 meses no parece inducir tolerancia, dado que la eficacia se mantiene aun en pacientes que reciben más de 3 dosis por semana.

Journal of Sexual Medicine 3(3):504-511, May 2006

Autores:

McMahon C y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Australian Centre for Sexual Health

Título original:

Tolerance to the Therapeutic Effect of Tadalafil Does Not Occur During 6 Months of Treatment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Men With Erectile Dysfunction

Título en castellano:

La Tolerancia al Efecto Terapéutico del Tadalafilo no Aparece durante 6 Meses de Tratamiento: Un Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego, Controlado con Placebo en Hombres con Disfunción Eréctil

Introducción

Para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE) se emplean inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5) como el sildenafil, el tadalafilo y el vardenafil.

Durante la excitación sexual, el estímulo neural resulta en la liberación de óxido nítrico por nervios no adrenérgicos, no colinérgicos y células vasculares endoteliales, que conduce a la activación de la

guanilatociclasa y al incremento del 3'5'guanosa a monofosfato cíclico (GMPc) dentro del músculo liso vascular y trabecular. Este aumento conduce a la relajación del músculo liso, la dilatación sinusoidal y arterial, al aumento del flujo sanguíneo corporal, la tumescencia y la erección penéana. La FDE5 hidroliza al GMPc, que promueve la contracción de células musculares lisas, la detumescencia y el retorno al estado flácido. La inhibición de la FDE5 mantiene los niveles de GMPc y la menor degradación de este último promueve la erección.

La prevalencia de DE aumenta con el envejecimiento y, además, suele asociarse con trastornos comórbidos como diabetes mellitus, hiperlipidemia, enfermedad coronaria e hipertensión. En la mayoría de los hombres que padecen DE, este trastorno es de carácter crónico y su tratamiento puede prolongarse durante meses y años. Cuando el tratamiento es prolongado, diversos factores pueden influir en su abandono: la restauración de la función eréctil (FE), la insatisfacción con la terapia, la menor eficacia, los efectos adversos o los problemas psicológicos o de relación. Otro factor que puede conducir a la interrupción es la aparición de tolerancia, que consiste en la reducción de la respuesta biológica a una droga luego del empleo repetido y crónico. La tolerancia debe diferenciarse de la taquifilaxia, que se caracteriza por una rápida reducción de la respuesta biológica luego de un número reducido de dosis.

Se ha comunicado tolerancia con el empleo crónico de fármacos de diferentes clases, en particular con nitratos orgánicos empleados en el tratamiento del angor. Un estudio reciente, realizado en pacientes con DE que recibieron sildenafil, sugirió la posible aparición de tolerancia y se ha informado un incremento de la actividad FDE5 en células musculares lisas cavernosas con el mismo agente. No obstante, los estudios clínicos a largo plazo con sildenafil, tadalafilo y vardenafil mostraron una eficacia sostenida en el tiempo con los inhibidores de la FDE5.

La vida media del tadalafilo es de 17.5 horas y su riesgo de tolerancia aumenta en pacientes que presentan niveles plasmáticos sostenidos de la droga debido a su empleo más frecuente (tomas con intervalos inferiores a 3 a 4 días).

Los autores realizaron un estudio para evaluar si los niveles plasmáticos sostenidos de tadalafilo se asociaban con tolerancia. Para ello, efectuaron un análisis *post hoc* de los datos obtenidos de un estudio clínico a doble ciego y controlado con placebo en el que se administró tadalafilo a demanda en hombres con DE durante un período de 6 meses.

Métodos

Diseño del estudio. Con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de tadalafilo, en comparación con placebo, en el tratamiento de la DE se realizó un estudio en 4 sitios de Australia entre septiembre de 2000 y mayo de 2001. La evaluación comprendió 2 fases: la primera fue libre de fármacos, de 4 semanas de duración y un período de 6 meses de tratamiento a doble ciego (24 a 26 semanas).

Criterios de inclusión y exclusión. Fueron incluidos hombres con edad > 18 años con DE de más de 3 meses de duración y con una relación de pareja heterosexual estable de más de 3 meses. La etiología de la DE fue clasificada como orgánica, psicogénica o mixta de acuerdo con la historia de los pacientes, los hallazgos del examen físico, los resultados de la ecografía *duplex* color penéana o de otros estudios de diagnóstico.

Los criterios de exclusión comprendieron eyaculación precoz, implante o deformidad penéana, DE secundaria a otras enfermedades (como hipogonadismo) o a cirugía, antecedente de insuficiencia renal dentro de los 6 meses de tamizaje, enfermedad hepato-biliar significativa, concentración de hemoglobina glicosilada > 13%, angina estable o angor durante el coito en los 6 meses previos, empleo de nitratos, antecedente de infarto de miocardio, cirugía de derivación cardíaca o intervención coronaria percutánea dentro de 90 días del inicio del estudio, insuficiencia cardíaca congestiva clase funcional II de la *New York Heart Association* o lesión significativa del sistema nervioso central en los 6 meses previos.

Tratamiento. Los pacientes fueron asignados al azar en una relación 2:1 a tadalafilo o placebo mediante un programa computarizado. Los participantes debían realizar al menos 4 intentos de coito durante la fase inicial y no emplear ninguna otra terapia para la DE por al menos 4 semanas previas al estudio. Luego de la fase inicial, los pacientes recibieron tratamiento a ciegas durante 24 a 26 semanas con placebo o tabletas de 20 mg de tadalafilo. Debían tomar una única dosis por vía oral previa a la actividad sexual no más de una vez por día. No se permitió el ajuste de la dosis o el empleo de tratamiento adicional para la DE. No hubo restricciones respecto del consumo de alimentos o de alcohol.

Mediciones de eficacia. Comprendieron el *Self-administered International Index of Erectile Function* (IIEF) y el *Sexual Encounter Profile* (SEP). Los pacientes completaron el primero luego de la fase inicial del estudio y después de 3 y 6 meses de la terapia a doble ciego. El cuestionario SEP debía ser completado luego de cada encuentro sexual durante la primera y segunda fase del estudio y los resultados fueron reunidos en las visitas mensuales.

En el presente análisis *post hoc*, los autores evaluaron las respuestas de los pacientes a la pregunta 3 de SEP (SEP3, referida a la duración suficiente de la erección para consumir el acto sexual) y a las preguntas 1 a 5 y 15 del IIEF (dominio de FE, IIEF-FE).

Cada mes se calculó el porcentaje promedio de intentos sexuales exitosos por paciente (respuestas afirmativas a SEP3) y a los 3 y 6 meses del inicio se determinó el puntaje de IIEF-FE.

Resultados

Ciento cincuenta y dos pacientes fueron incluidos en el estudio, 140 de los cuales fueron asignados al azar a placebo ($n = 47$) o 20 mg de tadalafilo ($n = 93$). Los pacientes del último grupo que abandonaron el estudio lo hicieron por falta de eficacia ($n = 3$), decisión del paciente ($n = 4$), disposición del médico ($n = 2$) y eventos adversos ($n = 4$; dispepsia y cefalea).

Eficacia Coito exitoso. Luego de un mes de tratamiento con tadalafilo, la media del porcentaje de respuestas afirmativas a SEP3 aumentó de $33 + 4\%$ a $74 + 4\%$. Este nivel de eficacia se mantuvo por el resto del estudio con un porcentaje mensual de preguntas afirmativas entre $74 + 4\%$ y $81 + 4\%$. Durante el período de tratamiento de 6 meses no se observó una reducción significativa de la eficacia. Respecto del grupo que recibió placebo, la media del porcentaje de respuestas afirmativas a SEP3 no disminuyó durante el período de tratamiento.

FE. En los pacientes tratados con tadalafilo, la media del puntaje de IIEF-FE (preguntas 1 a 5 y 15) aumentó de $16.2 + 0.7$ a $24.3 + 0.8$ a los 3 meses y a $24.3 + 0.9$ a los 6 meses, mientras que en el grupo que recibió placebo, esta media a los 3 meses fue similar a la obtenida a los 6 meses ($13 + 1.2$).

Relación con la frecuencia de dosis. El promedio de tomas de tadalafilo por semana fue de $2 + 0.1$ veces entre el primer y sexto mes.

Se realizó un análisis del subgrupo de pacientes que recibieron > 3 dosis ($n = 24$) y < 3 dosis ($n = 58$) por semana. En los participantes del primer subgrupo, el porcentaje medio de respuestas afirmativas a SEP3 por paciente fue $87 + 4\%$ luego de un mes de tratamiento, nivel que se mantuvo durante los 6 meses del estudio. El puntaje IIEF en el mismo grupo de pacientes fue de $27.3 + 0.9$ luego de 3 meses y de $28.5 + 0.4$ después de 6 meses. No se observó disminución de la eficacia –determinada por SEP3 e IIEF– en los pacientes que recibieron < 3 dosis por semana durante los 6 meses de tratamiento. Sólo 4 de 58 pacientes que recibieron < 3 dosis semanales entre el primer y tercer mes incrementaron la dosis a > 3 dosis por semana entre el cuarto y sexto mes.

Los participantes que tomaron > 3 dosis semanales no aumentaron la dosis empleada. Durante los 3 primeros meses, estos pacientes recibieron un promedio de $3.8 + 0.1$ dosis por semana en comparación con $3.3 + 0.2$ dosis por semana durante los meses 4 a 6.

Abandonaron el estudio 16 de 93 pacientes tratados con tadalafilo y 4 de 47 pacientes que recibieron placebo. En el primer grupo, en 3 pacientes, la causa del abandono fue la falta de eficacia durante los 3 primeros meses del estudio.

Discusión

Este trabajo mostró la eficacia sostenida de tadalafilo durante los 6 meses de tratamiento, a pesar de la hipótesis de tolerancia durante el tratamiento con inhibidores de la FDE5. La tasa de coitos exitosos (SEP3) luego de un mes de tratamiento con tadalafilo se mantuvo durante los 5 meses restantes y el puntaje de IIEF respecto a la FE fue similar luego de 3 y 6 meses de tratamiento. La eficacia –determinada por IIEF-FE y SEP3– también permaneció en el subgrupo de pacientes que recibieron > 3 dosis de tadalafilo por semana (quienes podrían haber tenido mayor probabilidad de manifestar tolerancia).

Los datos provenientes de estudios abiertos con sildenafil y tadalafilo de hasta 3 años de duración también sugieren que el desarrollo de tolerancia a los inhibidores de la FDE5 es poco frecuente.

Conclusiones

El presente análisis de datos *post hoc* mostró que 20 mg de tadalafilo a demanda mejoraron significativamente los puntajes IIEF-FE y SEP3 en comparación con placebo en hombres con DE. Esta eficacia se mantuvo durante los 6 meses de tratamiento, lo que indica la ausencia de tolerancia durante los 6 meses de estudio con 20 mg de tadalafilo a demanda.

Autoevaluación de Lectura

Señale qué factores comórbidos se asocian con la disfunción eréctil:

- A. Diabetes mellitus.
- B. Hiperlipidemia.
- C. Enfermedad coronaria.
- D. Hipertensión.

Respuesta Correcta

● LOS PACIENTES CON DISFUNCION ERECTIL PREFIEREN EL TADALAFILO AL SILDENAFIL

Zaragoza, España

Aproximadamente 7 de cada 10 pacientes prefirieron el tadalafilo y sus instrucciones de administración para el tratamiento de la disfunción eréctil en comparación con el sildenafil.

Actas Urológicas Españolas 30(1):67-79, Ene 2006

Autores:

Rodríguez Vela L y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Hospital Miguel Servet

Título original:

Preferencia de Tadalafilo Vs Sildenafil en Pacientes Españoles con Disfunción Eréctil: Resultados Procedentes de un Estudio Multicéntrico Internacional

Título en castellano:

Preferencia de tadalafilo versus sildenafil en pacientes españoles con disfunción eréctil: resultados procedentes de un estudio multicéntrico internacional

Introducción

La disfunción eréctil (DE), definida como la incapacidad de conseguir o mantener una erección con la rigidez suficiente para una relación sexual satisfactoria, afecta a un gran porcentaje de la población masculina y produce alteraciones psicológicas de la propia imagen, de las relaciones de pareja y de la calidad de vida. Los principales agentes terapéuticos son los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (FDE5), que presentan elevada eficacia, buena tolerabilidad y fácil administración.

El citrato de sildenafil, comercializado desde 1998, es el agente más antiguo de este tipo de fármacos y constituye el prototipo de los inhibidores de la FDE5 de acción corta (4-5 horas). Su eficacia y tolerabilidad en dosis habituales quedaron demostradas tanto en los estudios clínicos

sobre DE como en la práctica clínica. La ingestión de alimentos puede afectar su absorción y retrasar el comienzo de acción. Si bien presenta niveles elevados de eficacia, entre un 20% y 50% de los pacientes con respuesta inicial abandona el tratamiento a largo plazo.

El tadalafilo, un inhibidor de la FDE5 aprobado en 2002 para la terapia de la DE, ha mostrado eficacia y buena tolerabilidad en diversos ensayos clínicos. Su vida media prolongada (17.5 horas) se refleja en un período más largo de respuesta, de hasta 36 horas luego de la ingesta. A diferencia del sildenafil, la absorción del tadalafilo no se encuentra afectada por la ingesta de alimentos. En este estudio se evaluó la preferencia de los pacientes con DE por sildenafil o tadalafilo y por distintas instrucciones de administración, pero con una metodología especial de enmascaramiento que preservó el diseño de tipo ciego.

Material y métodos En este estudio se analizaron los datos de la cohorte de pacientes españoles con DE pertenecientes a un estudio multicéntrico, aleatorizado, de dos períodos, cruzado y a doble ciego que incluyó un total de 265 personas provenientes de 15 centros de los EE.UU., España y Alemania. Fueron considerados aptos para la inclusión los hombres entre 18 y 66 años que mantenían relaciones sexuales monogámicas, con una mujer, y presentaban DE con por lo menos 3 meses de evolución. La DE fue definida como un cambio en la calidad de la erección que influye negativamente en la satisfacción sexual. Se permitió la participación de las personas con falta de respuesta previa al sildenafil.

El objetivo principal del ensayo fue la *valoración de preferencia por la medicación*, que se evaluó en una cohorte de pacientes con DE que recibieron alternativamente sildenafil (dosis inicial de 50 mg) y tadalafilo (20 mg) durante 12 semanas en un diseño de tipo cruzado. Al concluir este período se ofreció a los pacientes una fase de extensión de otras 12 semanas, con mantenimiento del esquema a doble ciego, que fue precedido por un período de lavado de 96 horas. Durante el período de tratamiento cruzado y la fase de extensión los sujetos registraron en un diario la fecha y la hora en que tomaban el fármaco y la fecha y hora de los intentos de relación sexual. La *valoración de la preferencia por las instrucciones de administración* se llevó a cabo en una cohorte distinta de individuos tratados con 20 mg de tadalafilo que se dividió en dos grupos: uno que recibió las instrucciones de administración del sildenafil y el otro que recibió las instrucciones correspondientes al tadalafilo. Se ofreció a todos los pacientes que seguían las instrucciones de administración del sildenafil la posibilidad de aumentar las dosis después de 4 semanas de tratamiento. Todos los participantes que solicitaron un ajuste de dosis recibieron cápsulas adicionales, con un diseño a doble ciego. El número de pacientes que recibió medicación adicional ascendió al 35% del total de individuos tratados con sildenafil en cada período de tratamiento en cada país. Los demás participantes del grupo de sildenafil y todos los del grupo de tadalafilo que solicitaron el ajuste de dosis recibieron placebo.

El criterio principal de valoración fue la preferencia de los pacientes por el tratamiento con tadalafilo o sildenafil. Las variables secundarias fueron las preferencias de los participantes por las instrucciones de administración del tadalafilo o sildenafil durante el tratamiento con tadalafilo y el tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y el intento de relación sexual. La evaluación de la seguridad comprendió la anamnesis completa, el examen físico, el electrocardiograma de 12 derivaciones y hemograma y análisis bioquímicos en la consulta de selección inicial. En cada visita de seguimiento ambulatoria se registró la presión arterial, el pulso y la incidencia de efectos adversos.

Sólo se analizaron los datos de los pacientes españoles. El análisis de preferencia por la medicación incluyó a los participantes que decidieron continuar con el tratamiento para la DE durante la fase de extensión. Se utilizó la prueba *z* bilateral para probar la hipótesis nula de que el porcentaje de pacientes que escogían el tadalafilo o el sildenafil al comienzo del período de extensión era igual, con un nivel de significación estadística de 0.05. La prueba de *Chi* cuadrado se empleó para valorar la distribución de preferencia entre los pacientes españoles y de otra nacionalidad. Se realizó un análisis descriptivo para la distribución temporal de los intentos de coito y el número de coitos según cada droga administrada. El análisis de seguridad comprendió un resumen de efectos adversos por tratamiento para todos los participantes incluidos en la asignación aleatoria.

Resultados

De los 84 pacientes españoles incluidos en el estudio, 77 fueron aleatorizados, 64 para participar de la valoración de la preferencia por el tratamiento y 13 para la valoración de las instrucciones de administración; completaron el período cruzado 56 de los 64 individuos (87.5%) y 11 de los 13 pacientes (84.6%), respectivamente. Ningún participante abandonó el ensayo por falta de eficacia del tratamiento. La media de edad de las personas fue de 52 años (24-65 años) y la mayoría

(91%) tenía antecedentes de DE de más de 1 año de duración, de etiología orgánica o mixta. Más de la mitad de los participantes había recibido sildenafil previamente (53%).

Se identificaron factores de riesgo cardiovascular habitualmente asociados con la DE, como hábito de fumar (51.9%), diabetes mellitus (22.1%) e hipertensión arterial (22.1%). Las características de la población española fueron similares a las de la muestra global, excepto por un mayor porcentaje de fumadores en la primera (52% y 29%). Veintisiete pacientes (45.8%) del grupo de valoración de preferencia por el tratamiento y 7 (58.3%) del grupo de instrucciones de administración solicitaron ajuste de la dosis de la medicación, que se concedió al 81.5% de los 27 individuos del grupo de valoración de preferencia por el tratamiento, de acuerdo con el máximo del 35% especificado por el protocolo. Finalmente, dicen los autores, de los 64 pacientes aleatorizados al grupo de valoración, 61 (95.3%) recibieron sildenafil a la dosis de 50 mg y 22 (34.4%) en dosis de 100 mg.

Un número significativamente mayor de participantes prefirió el tratamiento con tadalafilo (69.9%) frente a sildenafil (30.4%) ($p < 0.01$) en la fase de extensión del ensayo. Este patrón de preferencia por el tadalafilo fue similar en todos los grupos, independientemente de la presencia de comorbilidades, la edad, la etiología o la gravedad de la DE al comienzo del estudio, aunque fue mayor en las personas menores de 50 años (80.9%), aquellos con DE moderada (79.4%) y de etiología mixta (75%). El uso previo de sildenafil, la secuencia de asignación de la terapia y el requerimiento de ajuste de la dosis no influyeron significativamente sobre la elección del régimen terapéutico; no obstante, 3 participantes (60%) a los que se les denegó el aumento de la dosis prefirieron sildenafil y 2 (40%) prefirieron tadalafilo. Un mayor porcentaje de pacientes eligió las instrucciones de administración correspondientes al tadalafilo (8 de 11 personas [72.7%]) en comparación con las de sildenafil (3 de 11 [27.3%]; $p > 0.05$). La secuencia de tratamiento no influyó sobre los resultados.

El número de intentos de coito fue ligeramente superior cuando los participantes recibieron tadalafilo (1 531 intentos) que cuando recibieron sildenafil (1 369 intentos). El 51.6% ($n = 33$) de los pacientes que recibieron tadalafilo en la valoración de preferencia por medicación realizó al menos un intento de coito transcurridas 12 horas o más luego de la toma; mientras que el porcentaje de los tratados con sildenafil que hicieron lo propio fue del 23.4% ($n = 15$).

En el grupo de valoración de las instrucciones de administración el número de intentos de relaciones sexuales con las instrucciones del tadalafilo (341) también fue mayor en comparación con el sildenafil (256). Lo mismo ocurrió con los intentos de relación sexual transcurridas 12 horas o más de la administración de la dosis ($n = 6$ [46.2%, instrucciones de tadalafilo] y $n = 4$ [30.8%, instrucciones de sildenafil]).

Tanto el sildenafil como el tadalafilo fueron bien tolerados. En la valoración de preferencia de la medicación, 3 personas (4.7%) suspendieron el tratamiento debido a los efectos adversos (2 en el grupo de tadalafilo y 1 en el de sildenafil). En la valoración de preferencia por las instrucciones de administración no se produjo ningún abandono por reacciones adversas. En la valoración de preferencia por el tratamiento, los efectos adversos más frecuentes fueron dispepsia, cefaleas, síntomas gripales y dorsalgia; mientras que en la evaluación de preferencia por las instrucciones de administración las reacciones adversas más frecuentes fueron síntomas gripales, dispepsia y cefaleas. En general, la tolerabilidad de ambas drogas fue buena y similar a la observada en la población de estudio global (EE.UU. y Alemania), excepto el síndrome gripal, que fue más frecuente en la muestra española.

Discusión y conclusión

Según el análisis de la preferencia de medicación, el 69.6% de los pacientes con DE prefirió el tadalafilo y el 30.4% el sildenafil. Estos porcentajes fueron similares a los observados en la población global del estudio (73% y 27%, respectivamente). De modo similar, en la evaluación de preferencia por las instrucciones de administración, el 72.7% de los españoles eligió las instrucciones de administración del tadalafilo, aunque el tamaño pequeño de la muestra impidió establecer niveles de significación estadística.

El número de coitos fue mayor y transcurrió más tiempo entre la toma del fármaco y el primer intento de coito con tadalafilo respecto de sildenafil. Esto se debe a que la administración de tadalafilo permite iniciar la actividad sexual en diferentes momentos dentro de las 36 horas de la toma. La tolerabilidad de ambas drogas fue buena y similar. En conclusión, señalan los expertos, aproximadamente 7 de cada 10 pacientes con DE prefirieron el tadalafilo y sus instrucciones de administración en comparación con sildenafil.

Autoevaluación de Lectura

En un grupo de pacientes con disfunción eréctil que recibieron alternativamente y al azar sildenafil (dosis inicial 50 mg) y tadalafilo (20 mg) durante 12 semanas cada régimen y en un diseño de tipo cruzado ¿qué tipo de tratamiento prefirieron los participantes?

- A. El sildenafil, en forma no significativa.
- B. El tadalafilo, en forma significativa.
- C. El tadalafilo, en forma no significativa.
- D. El sildenafil, en forma significativa.

[Respuesta Correcta](#)

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