



Volumen 2, Número 4, Julio 2005

## Resúmenes SIIC

### ● VARIACIONES EN LOS NIVELES SERICOS DE TESTOSTERONA LIBRE EN LOS ANCIANOS

Liège, Bélgica

Las pequeñas variaciones en los niveles séricos de testosterona libre influyen sobre el número de pacientes ancianos en quienes se diagnostica insuficiencia androgénica parcial.

**Psychoneuroendocrinology** 30(7):638-646, Ago 2005

*Autores:*

Tancredi A, Reginster J-Y, Luyckx F y Legros J-J

*Institución/es participante/s en la investigación:*

WHO Collaborating Center for Public Health Aspecto of Osteoarticular Disorders, Liège, Bélgica

*Título original:*

[No Major Month to Month Variation in Free Testosterone Levels in Aging Males]

*Título en castellano:*

Repercusiones Mínimas sobre el Diagnóstico Biológico de Andropausia

#### Introducción

Está bien establecido que los niveles de testosterona total, biodisponible y libre disminuyen progresivamente con la edad. El descenso proporcionalmente mayor que se advierte en la testosterona libre con respecto a la total, se debe a que, con la edad, aumentan los niveles de globulinas fijadoras de hormonas sexuales (SHBG), lo cual resulta en menores niveles de andrógenos disponibles en algunos tejidos.

En determinados ancianos, los bajos niveles de testosterona son producto de un déficit en el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, asociado con el complejo síndrome clínico de *Androgen Deficiency of the Aging Man* (ADA

M). Este fenómeno es conocido comúnmente como "andropausia", y se caracteriza por pérdida de la libido y función eréctil, descenso de la masa corporal magra, pérdida de masa muscular y fuerza, reducción de la densidad mineral ósea, trastornos del estado de ánimo, fatiga, irritabilidad, depresión, daño cognitivo y síntomas vasomotores. Eventualmente puede surgir una propensión a las fracturas por osteoporosis y a los trastornos cardiovasculares.

Se considera que la cuantificación de los niveles de testosterona biodisponible (TB) y de testosterona libre (TL) es de referencia para el diagnóstico de ancianos con *Partial Androgen Deficiency in the Aging Male* (PAD

AM). En su estudio, los autores calcularon los niveles de TL mediante una ecuación basada en la testosterona y SHBG. Si bien se ha establecido fehacientemente que la testosterona circulante (libre o total) disminuye con la edad, todavía hay áreas inciertas en lo que se refiere a la posible influencia de la época del año sobre la secreción de testosterona. Distintos investigadores no han mostrado acuerdo.

En este estudio, los autores evaluaron, en una gran muestra de ancianos, si a partir de los niveles de TL sérica es posible identificar algunas variaciones estacionales en la prevalencia del PADAM. Los participantes fueron identificados por medio del cuestionario ADAM, basado en algunos síntomas y síntomas de deficiencia androgénica.

#### Métodos

Las autoridades sanitarias de la provincia de Liège (Bélgica) organizaron una campaña de

detección que ofrecía a los varones de entre 50 y 70 años la oportunidad de evaluar su "andropausia". En total, fueron 5 028 participantes. Ciento sesenta sujetos mayores de 70 años que se presentaron espontáneamente, también fueron invitados a participar. De cada uno de ellos se obtuvo una muestra de sangre venosa en ayunas, entre las 9 y las 13 horas, independientemente de la estación del año. Se estimaron los valores de testosterona y de SHBG; a partir de estas determinaciones se calcularon los niveles de TL. De acuerdo con estudios anteriores, se consideró que la función gonadal era normal si los valores de TL eran iguales o mayores a 70 ng/l. Los autores aclaran que la deficiencia androgénica se define como valores de TL inferiores en 2 DE (desvíos estándar) a los de los hombres jóvenes normales. También se invitó a los participantes a completar el cuestionario ADAM, una escala de 10 ítem que evalúa los síntomas más frecuentes asociados con la insuficiencia androgénica (descenso de la libido, falta de energía, disminución de la fuerza y/o energía, pérdida de peso, trastornos del estado de ánimo, descenso del rendimiento laboral, etc.). Se consideró que la prueba ADAM era positiva si el participante respondía positivamente a cualquiera de las preguntas relacionadas con la función sexual o a por lo menos 3 del resto de las preguntas. Se calcularon ciertos coeficientes de correlación para investigar la relación entre la edad y los niveles de TL. Asimismo, se comparó la prevalencia de los bajos niveles de TL y de ADAM positivo con la edad y el mes del año en que se habían realizado las determinaciones. Luego, los pacientes fueron clasificados en intervalos de edad de 5 años, entre los 50 y más de 70 años. Los meses del año se codificaron entre 1 (enero) y 12 (diciembre).

### Resultados

La edad promedio de los 5 028 sujetos convocados para este estudio fue de 60.0 años (DE de 5.8). El 38.6% presentaba niveles de testosterona inferiores a los 70 ng/l, correspondientes a la definición de PADAM, mientras que el 79.4% exhibía un puntaje positivo en la prueba ADAM. La edad presentó una correlación inversamente positiva con los niveles de TL, y el porcentaje de sujetos con niveles de TL inferiores a los 70 ng/l mostró un incremento significativo con la edad, desde el 29.5% en la franja de 50-54 años, hasta el 48.8% en los mayores de 70. La prevalencia de sujetos con puntaje positivo en la prueba ADAM también se incrementó significativamente con la edad. También se encontraron variaciones significativas en los niveles de TL de acuerdo con el mes de toma de la muestra. Los mayores niveles se encontraron en abril, y los menores, en octubre. Las prevalencias mínima y máxima de PADAM también se constataron en abril y octubre, respectivamente.

### Discusión

Si bien la influencia de la edad sobre los niveles de testosterona ha sido extensamente documentada, la existencia de variaciones estacionales en la producción de testosterona es menos clara. Mientras que diversos estudios han comunicado posibles variaciones estacionales, la naturaleza exacta del mecanismo biológico subyacente de este ritmo, así como su amplitud, son desconocidas. Los distintos ensayos sobre fluctuaciones hormonales estacionales han referido la existencia de picos y nadires de testosterona en partes del año muy diferentes. El presente estudio muestra el pico de testosterona en abril y el nadir en el mes de octubre.

Entre las concentraciones máximas y mínimas de TL, existe una diferencia del 14.56%. Esta variación mensual no tuvo correlato con ninguna variación estacional. En contraste, un estudio similar realizado en Noruega mostró un patrón estacional significativo; los menores niveles de testosterona se constataron en los meses de días más largos y temperaturas más altas, y la diferencia entre los valores de TL mayores y menores fue del 31%.

En realidad, señalan los expertos, debido a las importantes diferencias que puede haber en el diseño, es difícil comparar los resultados de los distintos estudios. Las discrepancias observadas entre los estudios podrían ser explicadas por distintos parámetros. La edad, la salud y la localización geográfica de los participantes, podrían ser responsables del fracaso en la detección de un ritmo circanual en los niveles de testosterona.

Para identificar los determinantes de una posible variación estacional de los niveles de testosterona en varones, algunos investigadores han analizado la posible influencia de la duración del día, las horas de exposición solar y la temperatura ambiental. Los autores reconocen que no todos estos parámetros fueron tenidos en cuenta en su estudio. De acuerdo con otros resultados previos, los hallazgos del presente trabajo sugieren que los niveles de TL declinan progresivamente con la edad (16.44%), entre los 50 y 70 años. Son varios los estudios que han comunicado una relación negativa entre la edad y los valores de TL.

La prevalencia de PADAM, hipogonadismo o "andropausia" entre los ancianos, basada en estudios

epidemiológicos, no está aún bien establecida; en este estudio, se incrementó significativamente (39.55%) desde la sexta hasta la octava década de la vida, lo que se corresponde con la tendencia comunicada por la mayoría de los estudios. Los resultados del cuestionario ADAM, que identifica a los sujetos con posible "andropausia", fueron positivos principalmente entre los varones de la novena década. No obstante, esta prueba no detectó fluctuaciones mensuales significativas. En tal sentido, los autores señalan que el estrés, el alcoholismo y los déficit nutricionales podrían ser factores de confusión para el diagnóstico de "andropausia". Mientras que las variaciones mensuales en la producción de TL pueden ser consideradas de escasa relevancia, sus implicancias clínicas pueden ser importantes y manifestar la necesidad de un tratamiento de reemplazo hormonal. Algunos individuos con valores de testosterona normales pueden presentar síntomas "andropáusicos".

En conclusión, estos resultados proporcionan una fuerte evidencia de que los niveles de TL disminuyen con la edad. Por otra parte, entre los varones belgas, significativas variaciones mensuales en los valores de TL no muestran un ritmo circanual; las fluctuaciones son sólo esporádicas. La prevalencia de PADAM, a partir del umbral de la TL, parece estar más afectada por las variaciones mensuales que por los valores medios de TL. No obstante, los estudios cruzados no muestran una relación causa-efecto. Se requieren estudios ulteriores para comprender los mecanismos biológicos subyacentes del posible ritmo estacional de la testosterona y la magnitud de estas modificaciones en los seres humanos; de este modo será posible identificar a los pacientes que podrían beneficiarse con intervenciones que afecten los niveles de testosterona.

## Autoevaluación de Lectura

---

### ¿En qué puede devenir la insuficiencia androgénica?

- A. En fracturas osteoporóticas.
- B. En trastornos cardiovasculares.
- C. 1 y 2 son correctas.
- D. Ninguna es correcta.

### Respuesta Correcta

---

## ● ANALIZAN LA EVOLUCION EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO

Framington, EE.UU.

En el cáncer de próstata localizado de bajo grado, el índice anual de mortalidad permanece relativamente estable 15 años después del diagnóstico, por lo cual no parece estar justificado el tratamiento intensivo.

**JAMA** 293(17):2095-2101, May 2005

*Autores:*

Albertsen PC, Hanley JA y Fine J

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Urology, University of Connecticut Health Center, Framington, EE.UU.

*Título original:*

[20-Year Outcomes Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer]

*Título en castellano:*

Evolución a 20 Años Después del Tratamiento Conservador del Cáncer de Próstata Clínicamente Localizado

El conocimiento preciso de la historia natural del cáncer de próstata es fundamental para establecer la necesidad de tratamiento en pacientes con enfermedad localizada. Un estudio reciente en sujetos con estas características encontró un incremento sustancial de la mortalidad

por cáncer de próstata entre los 49 pacientes que estaban vivos más de 15 años después del diagnóstico. En 1998, los autores publicaron un análisis de riesgo en 767 hombres de 55 a 74 años con cáncer de próstata clínicamente localizado manejados en forma conservadora o con sólo privación de andrógenos. El objetivo del estudio fue brindar una estimación de la progresión natural de la enfermedad. Debido a que tales pacientes se incluyeron en el *Connecticut Tumor Registry* (CTR) se tuvo la oportunidad de extender el seguimiento a 20 años para determinar si el índice de mortalidad declina, se mantiene constante o aumenta después de 15 años del diagnóstico.

### **Métodos**

La población inicial de estudio estuvo integrada por 767 hombres identificados en la base de datos CTR con diagnóstico de cáncer de próstata entre 1971 y 1984; 610 fallecieron antes de 1997 luego de un seguimiento promedio de 15.4 años. A partir de entonces murieron otros 107 enfermos. Se excluyeron pacientes sometidos a cirugía, a terapia con radiación o braquiterapia o con enfermedad metastásica conocida. El estadio histológico se basó en el sistema Gleason que clasifica el cáncer de próstata en 5 patrones morfológicos según la diferenciación glandular y el tipo de crecimiento. El índice representa la sumatoria de los dos patrones más comunes por volumen y oscila de 2 a 10; un valor de 10 sugiere tumores escasamente diferenciados y más agresivos. Se dispuso de estudios óseos en sólo el 30% de los pacientes y se confirmó la normalidad de la concentración de fosfatasa ácida sérica en el 53% de los enfermos. No se tuvo información en relación con los niveles de antígeno prostático específico porque en la población de estudio el diagnóstico de cáncer de próstata se efectuó antes de que este parámetro estuviese incorporado sistemáticamente en la práctica médica.

En 1997 y 2004 se obtuvo el estado vital de los enfermos a partir del CTR, el registro oncológico más antiguo y que ha funcionado como uno de los sitios del programa *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results* desde 1973.

### **Resultados**

El tiempo promedio de seguimiento fue de 24 años; en el 87% de los pacientes fue de más de 20 años. La distribución de la evolución se analizó según dos factores esenciales que afectan la supervivencia a largo plazo: edad en el momento del diagnóstico e histología según el sistema Gleason. Los resultados siguieron la misma tendencia observada en 1998. Pocos pacientes con tumores de bajo grado identificados por biopsia de próstata presentaron progresión de la enfermedad que motivó el fallecimiento en el transcurso de 20 años. En cambio, la mayoría de los pacientes con tumores de alto grado falleció por cáncer, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico. Entre enfermos con puntaje de 0 a 1, 26%, 15% y 8% sobrevivieron al menos 15, 20 y 25 años, respectivamente. En sujetos con puntaje de más de 1, 11%, 6% y 3% sobrevivieron en esos momentos de evaluación. Los índices de mortalidad específica por cáncer de próstata no se modificaron después de 15 años de seguimiento. El índice fue de 33 por 1 000 personas/año durante los primeros 15 años y de 18 por 1 000 personas/año después de 15 años de seguimiento. Los valores no fueron estadísticamente distintos luego del ajuste según el perfil histológico más favorable en varones que sobrevivieron más de 15 años desde el diagnóstico.

### **Discusión**

Existe considerable controversia en relación con el tratamiento óptimo para pacientes con cáncer de próstata recientemente diagnosticado. El amplio uso de determinaciones de antígeno prostático específico complica aun más las decisiones. Si bien algunas de las neoplasias que se identifican por biopsia están destinadas a progresar a enfermedad clínicamente significativa, estudios de población sugieren que un número significativo de casos identificados por anomalías en los niveles de antígeno prostático específico es improbable que se tornen clínicamente sintomáticos. A pesar de los recientes avances en términos de análisis genómico, la histología sigue siendo la herramienta de más valor en la predicción de la enfermedad. En un estudio anterior (Johansson y col.) los pacientes fueron sometidos a biopsia por aspiración y los resultados se clasificaron según el esquema de la Organización Mundial de la Salud. En este trabajo, en cambio, se aplicó el esquema Gleason que se basa en la estructura glandular. Si bien ambos métodos se correlacionan bien en términos de grado y supervivencia, se basan en criterios fundamentalmente opuestos que pueden asociarse con resultados muy distintos, sobre todo en pacientes con enfermedad moderadamente diferenciada.

Sin embargo, ambos trabajos coinciden en que los hombres con neoplasia de bajo grado (puntaje Gleason 2-4) tienen poco riesgo de fallecer como consecuencia de la enfermedad mientras que los

pacientes con cáncer de alto grado (Gleason 8-10) frecuentemente mueren como consecuencia de la patología entre los 5 y 10 años que siguen al diagnóstico, a pesar del tratamiento agresivo. En cambio, los pacientes con tumores moderadamente diferenciados muestran las variaciones más amplias en la evolución. Otro factor que puede explicar las diferencias halladas entre el estudio mencionado y el trabajo actual fue el modo de analizar la causa de muerte.

El seguimiento extendido del análisis actual sugiere que el índice de progresión por cáncer de próstata no aumenta después de 15 años. Los hombres con tumores de bajo grado tienen escaso riesgo de progresión aun después de 20 años de observación o de terapia con privación de andrógenos. Los hallazgos no parecen justificar el tratamiento agresivo en estos casos. En cambio, los pacientes con neoplasias de alto grado tienen riesgo elevado de fallecer como consecuencia de la enfermedad. En sujetos con neoplasias de grado intermedio –en quienes es más difícil tomar decisiones terapéuticas– el riesgo acumulado de progresión a 20 años es moderado. Los estudios futuros controlados y aleatorizados contribuirán al esclarecimiento de los interrogantes aún pendientes en este contexto. Tales investigaciones están actualmente en marcha en los Estados Unidos, Suecia e Inglaterra, concluyen los autores.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cómo es el índice de mortalidad por cáncer de próstata localizado de bajo grado a largo plazo?**

- A. El índice de mortalidad aumenta notablemente después de 5 años del diagnóstico.
- B. El índice se incrementa notablemente 10 años después del diagnóstico.
- C. El índice se eleva sustancialmente a los 15 años del diagnóstico.
- D. El índice se mantiene relativamente estable durante largos períodos de tiempo.

### Respuesta Correcta

---

## ● REVISION SOBRE EL VARDENAFIL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL

Milán, Italia

La experiencia de cada profesional con el vardenafil es esencial para optimizar la satisfacción general del paciente y su pareja.

**European Urology** 47(5):612-621, May 2005

*Autores:*

Montorsi F, Salonia A, Briganti A y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Urology, University Vita-Salute San Raffaele; Department of Cardiology, University of Milan School of Medicine, Milán, Italia

*Título original:*

[Vardenafil for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Critical Review of the Literature Based on Personal Clinical Experience]

*Título en castellano:*

Vardenafil para el Tratamiento de la Disfunción Eréctil: Revisión Crítica de la Literatura Basada en la Experiencia Clínica Personal

### **Introducción**

En la actualidad la primera línea de tratamiento farmacológico oral para la mayoría de los pacientes con disfunción eréctil (DE) está representada por los 3 inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5)

disponibles. El sildenafil, primer inhibidor de la PDE-5, fue aprobado en 1998. El tadalafil y el vardenafil fueron introducidos en EE.UU. en 2003 y 2004. En esta revisión, los autores realizan un análisis crítico de las características clínicas del vardenafil, sobre la base de la literatura existente. Además, incluyen comentarios y sugerencias surgidos de su experiencia personal, proveniente del tratamiento con vardenafil en 280 pacientes.

Mediante una búsqueda bibliográfica en Medline del material publicado entre enero de 2000 y mayo de 2004, identificaron 101 artículos completos. También consideraron los resúmenes de otras 212 publicaciones del mismo período.

#### *Química del vardenafil*

El vardenafil es un potente inhibidor selectivo de la PDE-5.

Su estructura química difiere de las del sildenafil y el tadalafil, reflejando propiedades farmacológicas diferentes.

Algunos estudios *in vitro* demostraron que la potencia del vardenafil como inhibidor de la PDE-5 extraída de tejido de cuerpos cavernosos humanos, es aproximadamente 25 veces mayor que la del sildenafil, y 48 veces mayor que la del tadalafil. Además, el vardenafil mostró actividad inhibitoria sumamente selectiva.

En la práctica clínica, una mayor potencia no se traduce necesariamente en mayor eficacia terapéutica. Otras características farmacocinéticas, como la biodisponibilidad y el metabolismo, también podrían contribuir a la red de efectos farmacodinámicos de cada uno de estos fármacos. De cualquier modo, la experiencia clínica con los inhibidores de la PDE-5 sugiere que la potencia es la principal variable a considerar para prescribir una dosis capaz de producir efectos terapéuticos.

### **Farmacocinética**

#### *Absorción y distribución*

El vardenafil tiene una biodisponibilidad media absoluta del 15%. Sobre la base de los parámetros farmacocinéticos se recomienda que los ancianos con DE comiencen el tratamiento con una dosis de 5 mg. Dado que el vardenafil es metabolizado principalmente por el sistema citocromo P450 hepático, los inhibidores de esta enzima pueden reducir su eliminación. Es por eso que no se recomienda su uso concomitante con inhibidores potentes del citocromo P450 hepático como eritromicina o ketoconazol. Sin embargo, de acuerdo con la experiencia de los autores, el vardenafil podría tener efectos terapéuticos positivos en estos pacientes, siempre que se respete la dosis máxima inicial de 5 mg. La estrategia es el control de los niveles serológicos de enzimas hepáticas cada tres meses.

### **Farmacodinamia**

#### *Efectos hemodinámicos*

Los inhibidores de la PDE-5 son vasodilatadores periféricos.

Estos efectos pueden incrementarse ante la administración conjunta de vardenafil con nitratos.

Los autores sostienen, a partir de su experiencia personal, que esta medicación puede utilizarse sin riesgos si se reemplazan los nitratos por otro tipo de medicación cardiológica.

De acuerdo con la experiencia de los autores, los pacientes en tratamiento con bloqueantes alfa podrían recibir hasta 5 mg de vardenafil una vez que el tratamiento con los primeros se hubiera estabilizado.

#### *Respuesta eréctil*

Diversos estudios demostraron que el vardenafil en dosis de 10, 20 y 40 mg produce un incremento estadísticamente significativo de la rigidez penénea y de la duración de las erecciones, comparado con el placebo. Sobre la base de la evidencia existente, la hipótesis de los autores es que con 40 mg puede lograrse una rigidez significativamente mayor que con 20 mg.

### **Eficacia clínica del vardenafil**

#### *Población general de hombres con DE*

En algunos estudios se observó que el vardenafil producía un incremento estadísticamente significativo de la función eréctil (FE). También fueron significativos y de gran repercusión clínica los incrementos en la satisfacción durante el acto sexual, la función orgásmica, el deseo sexual y la satisfacción general.

#### *Diabetes*

En pacientes con diabetes y DE, la proporción de pacientes que refieren mejor erección luego del

tratamiento con cualquier inhibidor de la PDE-5 es inferior. En la experiencia de los autores de esta revisión, los índices de éxito terapéutico de los inhibidores de la PDE-5 que se observan en la práctica clínica son aun menores que los informes provenientes de los ensayos clínicos.

Los autores sostienen que, en los pacientes diabéticos, al comienzo deberían emplearse las mayores dosis disponibles de medicación para generar un índice de respuesta potencialmente alto, con obvias repercusiones psicológicas positivas.

Posteriormente, estas dosis podrían disminuirse. Asimismo, refieren su experiencia inicial y anecdótica de que pacientes con DE diabética grave que no respondían a 20 mg de vardenafil, presentaron respuesta ante 40 mg.

#### *Prostatectomía radical*

Los resultados obtenidos con un inhibidor de la PDE-5 luego de una prostatectomía radical intracapsular con preservación de la inervación dependen fundamentalmente de algunos parámetros preoperatorios como la edad del paciente, la presencia de patología vascular, la FE y la frecuencia preoperatoria en el uso de inhibidores de la PDE-5. La técnica quirúrgica también es relevante. En un paciente bien seleccionado en quien se realiza un correcto procedimiento bilateral con preservación de la inervación, el vardenafil, como los otros inhibidores de la PDE-5, podría producir resultados extremadamente positivos.

#### *Sintomatología depresiva*

La DE presenta fuerte asociación con la depresión. Los autores sostienen que el uso rutinario de cuestionarios validados y específicos en la evaluación inicial de la DE, permitiría identificar los pacientes con depresión o similares trastornos del estado de ánimo. En la práctica de los autores, un paciente que se presenta a la consulta con DE y depresión menor concomitante sin tratamiento es tratado con un inhibidor de la PDE-5 y se le aconseja que concorra a un especialista en salud mental.

#### *Período de respuesta*

En general se recomienda a los pacientes que tomen la dosis de vardenafil aproximadamente 1 hora antes de mantener la relación sexual. No obstante, las parejas podrían desear mayor flexibilidad en su actividad sexual. En la opinión de los autores, la conducta descrita sería la aconsejable al iniciar el tratamiento; posteriormente, los tiempos podrían acortarse de acuerdo con el deseo de la pareja.

#### *Confiabilidad de la eficacia*

Los autores sostienen que la confiabilidad a largo plazo depende de muchos factores, como la condición general del paciente, su deseo de mantener una vida sexual activa y la cooperación de su pareja. En general, es posible que este último aspecto cumpla un papel más importante que la eficacia y la tolerabilidad del fármaco.

#### *Optimización de la dosis*

Los autores creen que es de fundamental importancia proporcionar la dosis inicial capaz de generar la respuesta más satisfactoria. Por lo tanto, aunque el prospecto del vardenafil sugiere comenzar con 10 mg, en los pacientes con DE grave y etiología orgánica, una dosis inicial de 20 mg sería más apropiada.

### **Seguridad y tolerabilidad del vardenafil**

El vardenafil ha sido administrado a más de 3 750 pacientes que participaron en ensayos clínicos previos a su comercialización. Más de 1 630 pacientes fueron tratados por un mínimo de 6 meses y más de 730 pacientes, por más de un año.

Los autores creen que, en general, los métodos que empleados para evaluar los efectos adversos han sido subóptimos. Actualmente se carece de información sobre la duración y la verdadera intensidad de los efectos adversos cuantificada por instrumentos científicamente validados.

El vardenafil ha sido asociado con una pequeña disminución en la presión arterial sistólica y diastólica y un pequeño incremento en el ritmo cardíaco entre aquellos pacientes que reciben medicación antihipertensiva concomitante. La incidencia de anomalías electrocardiográficas, edema, síncope, angor, hipotensión e isquemia miocárdica se encuentra entre 0 y menos de 0.6%. Los autores sostienen que la DE podría ser indicio de enfermedad cardíaca isquémica, que así podría inferirse inicialmente en el consultorio de urología.

## Conclusión

Diversos estudios clínicos demostraron que el vardenafil es un fármaco bien tolerado, efectivo y confiable para el tratamiento de la DE que representa una nueva y valiosa alternativa para los pacientes con DE y sus parejas. Demostró ser eficaz en el tratamiento de las DE más difíciles, como las asociadas con diabetes o prostatectomía. El rápido inicio y la confiabilidad en el largo plazo parecen ser las características clave del perfil clínico del vardenafil. Estas características podrían ser consecuencia de su alta potencia para la inhibición de la PDE-5.

Por último, el vardenafil brindaría grandes beneficios en la esfera de los tiempos de la dosificación y la actividad sexual.

## Autoevaluación de Lectura

---

### ¿Cuál es el mecanismo de acción del vardenafil?

- A. Es un inhibidor enzimático.
- B. Potencia la actividad de una enzima.
- C. Es un bloqueador de receptores.
- D. Interactúa con el ADN.

### Respuesta Correcta

---

## MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS ASOCIADAS CON LAS DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA

Boston, EE.UU.

La posibilidad de aparición de síntomas secundarios sobre el sistema nervioso central siempre debe considerarse cuando se decide iniciar tratamiento con anticolinérgicos en pacientes de edad avanzada con vejiga hiperactiva.

**Clinical Therapeutics** 27(2):144-153, Feb 2005

*Autores:*

Scheife R y Takeda M

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Neurology, Tufts University School of Medicine, Boston, EE.UU.

*Título original:*

[Central Nervous System Safety of Anticholinergic Drugs for the Treatment of Overactive Bladder in the Elderly]

*Título en castellano:*

Seguridad en el Sistema Nervioso Central de las Drogas Anticolinérgicas para el Tratamiento de la Vejiga Hiperactiva en Sujetos Ancianos

## Introducción

La vejiga hiperactiva (VHA) se asocia con síntomas de urgencia urinaria con manifestaciones de incontinencia o sin ella, mayor frecuencia miccional y nocturia. La frecuencia de VHA aumenta con la edad y se estima que aproximadamente uno de cada 4 sujetos de más de 65 años tiene VHA. Los agentes anticolinérgicos se utilizan ampliamente para el tratamiento de esta enfermedad. Si bien son eficaces en enfermos con VHA, el tratamiento se acompaña con elevada frecuencia de manifestaciones secundarias tales como sequedad de boca, constipación y visión borrosa. En ocasiones, dichos efectos adversos son problemáticos y obligan a interrumpir la terapia. Los efectos adversos obedecen a la presencia de receptores colinérgicos muscarínicos en varios órganos, no sólo en vejiga. Las neuronas colinérgicas abundan en el sistema nervioso central (SNC) y tienen un papel importante en la función cognitiva y memoria. Los efectos adversos del SNC que se manifiestan como trastornos cognitivos pueden tener graves consecuencias, particularmente en personas de edad avanzada con una reserva funcional limitada. Por este motivo, los sujetos ancianos son particularmente proclives a presentar VHA y efectos adversos

neurrológicos asociados con la terapia que se utiliza para corregir la alteración urológica. En este artículo se describen las manifestaciones adversas del SNC relacionadas con el uso de agentes anticolinérgicos utilizados en la VHA con el objetivo de ayudar al profesional a efectuar la mejor selección en cada enfermo en particular. La información deriva de trabajos identificados en Medline hasta diciembre de 2003; los autores aclaran que no pretendió ser una revisión sistemática.

### **Alteración cognitiva en personas de edad avanzada. El papel de las drogas anticolinérgicas**

Los síntomas de la VHA pueden exacerbar los efectos neurrológicos de las medicaciones. Por ejemplo, la nocturia, un síntoma principal en pacientes con VHA, origina trastornos del sueño que a su vez afectan desfavorablemente el rendimiento fisiológico. Las personas de edad avanzada con anormalidades cognitivas tienen mayor riesgo de presentar caídas; la urgencia urinaria se acompaña de igual riesgo. Si bien las drogas que ocasionan daño cognitivo pueden incrementar dicho riesgo, éste debe equilibrarse con el beneficio asociado con la mejoría del sueño y la falta de necesidad de levantarse bruscamente para evitar la incontinencia.

Las drogas psicoactivas son las que con mayor frecuencia ocasionan alteración cognitiva; incluyen fundamentalmente las benzodiazepinas, opioides, antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos. Cabe destacar, agregan los autores, que muchos fármacos tienen propiedades anticolinérgicas poco reconocidas y que varios de ellos se indican con extrema frecuencia en personas de edad avanzada. Además, es común que los enfermos reciban simultáneamente más de un agente con esta acción. La distinción diagnóstica entre alteración cognitiva inducida por drogas y demencia no parece ser un aspecto que se considere adecuadamente. La difenhidramina tiene una fuerte acción anticolinérgica central inclusive en pacientes que no refieren sedación sustancial. La falta de identificación de estos efectos adversos puede tener consecuencias catastróficas, como accidentes o pérdida de la independencia.

### **Penetración de las drogas en el SNC**

La barrera hematoencefálica (BHE) consiste en las células endoteliales de los capilares cerebrales y la vaina de astrocitos, una capa de células cercana a la membrana basal del endotelio capilar. Para que una droga tenga efectos en el SNC debe inicialmente atravesar la BHE; la capacidad de penetración pasiva depende de la liposolubilidad, la carga, el grado de ionización y el tamaño molecular.

La mayoría de los agentes anticolinérgicos actualmente en uso son aminas terciarias o cuaternarias; estas últimas con una carga positiva y, por ende, con mayor hidrosolubilidad y menor posibilidad de pasaje a través de la BHE. El cloruro de trospio (CT), una amina cuaternaria, es muy polar y tiene baja liposolubilidad; por lo tanto, la posibilidad de penetración en el SNC es baja en comparación con tolterodina u oxibutinina, ambas aminas terciarias. Sin embargo, la tolterodina, a pesar de ser una amina terciaria, es mucho menos liposoluble que la oxibutinina y, por lo tanto, se asocia con menos efectos neurrológicos.

La administración subcutánea de escopolamina, otra amina terciaria, se asocia con alteraciones cognitivas importantes mientras que la metescopolamina, el derivado aminocuaternario positivamente cargado, es incapaz de atravesar la BHE, a pesar de tener el doble de acción anticolinérgica periférica.

Los resultados de estudios con agentes anticolinérgicos mostraron que en términos de coordinación motora, tiempo de reacción, precisión de percepción, concentración y vigilancia, la oxibutinina se asocia con mayor deterioro respecto del CT y la tolterodina.

### **Efectos neurrológicos de los agentes anticolinérgicos: hallazgos clínicos**

#### *Oxibutinina*

Además de los bien conocidos síntomas anticolinérgicos periféricos (constipación, sequedad de mucosas), la oxibutinina se asocia con efectos en el SNC, presentes en pacientes que reciben preparados de liberación inmediata (LI) así como de liberación prolongada (LP). De hecho no se encontraron diferencias significativas en la aparición de mareos o nerviosismo entre ambos preparados. En un estudio se comprobaron efectos cognitivos significativos en 7 de 15 mediciones, luego de la administración de una única dosis de 5 o 10 mg de la droga en voluntarios sanos. La alteración en el rendimiento fue mayor que la observada con difenhidramina, una droga cuyos efectos sobre el SNC son bien reconocidos. Asimismo, se han comunicado algunos casos de disfunción cognitiva y de reacciones adversas neuropsiquiátricas durante el tratamiento de la VHA. La información en conjunto sugiere que la droga no es apta para enfermos de edad avanzada.

### *Tolterodina*

Es una amina terciaria eficaz en el tratamiento de la VHA. El preparado de LP se asocia con menos fluctuaciones en suero y, por lo tanto, parece ser más útil en términos de eficacia y seguridad. Un estudio comparó tolterodina de LP y oxibutinina de LI; no se encontraron diferencias en la eficacia pero la incidencia de efectos adversos fue más baja en los pacientes asignados a la primera. Sin embargo, no se realizó subanálisis en personas de edad avanzada.

En una investigación en 437 sujetos de 65 años o más y 578 enfermos de menos de 65 años, ninguno de los asignados a la droga presentó mayor riesgo de somnolencia, mareos o insomnio en comparación con los tratados con placebo.

### *Propiverina*

Es un agente anticolinérgico que también actúa como bloqueante de calcio. Debido a que no es una amina terciaria ni cuaternaria se conoce poco acerca de su capacidad de penetración en el SNC. Sin embargo, existen algunos informes de parkinsonismo asociado con el tratamiento con este fármaco. Asimismo, la fatiga moderada a grave parece ser un efecto adverso frecuente. Otras manifestaciones secundarias incluyen visión borrosa, sequedad de mucosas y mareos. Alrededor del 5% de los pacientes presenta confusión. Los resultados no son, sin embargo, coincidentes en todos los trabajos.

### *Cloruro de trospio*

Parece ser una de las opciones más seguras en el tratamiento de la VHA. La vigilancia poscomercialización –en más de 10 000 pacientes– avala su buen perfil de tolerancia.

### **Conclusiones**

En el momento de decidir la terapia de la VHA no sólo debe considerarse la eficacia sino también la seguridad y el riesgo de aparición de alteraciones cognitivas, especialmente en personas de edad avanzada, más susceptibles a presentar efectos adversos del SNC. Sin embargo, los estudios de VHA no sólo se realizan en personas ancianas y, por lo tanto, es difícil tener conclusiones definitivas al respecto. Las distintas opciones disponibles difieren en sus acciones neurológicas centrales. Por ejemplo, la oxibutinina parece asociarse con mayor posibilidad de alteración cognitiva y efectos electrofisiológicos significativos. Se requieren estudios comparativos directos entre los diversos agentes disponibles. Por el momento, cuando se considere alguno de estos agentes debe tenerse en cuenta no sólo su eficacia sino también su perfil de seguridad, añaden los autores.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de las siguientes drogas empleadas en el tratamiento de la vejiga hiperactiva es menos lipofílica?**

- A. Oxibutinina.**
- B. Tolterodina.**
- C. Cloruro de trospio.**
- D. Todas tienen la misma liposolubilidad.**

**Respuesta Correcta**

## ● EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES URINARIAS EN MUJERES ALEMANAS

Göttingen, Alemania

La probabilidad de resistencia de *E. coli* a la mayoría de los antibióticos es 2 a 5 veces mayor en pacientes de más edad y que presentan factores asociados con infecciones complicadas. En estos casos, en ausencia de cultivo de orina, es difícil la selección del tratamiento adecuado.

**Scandinavian Journal of Infectious Diseases** 37(4):256-261, 2005

*Autores:*

Hummers-Pradier E, Koch M, Ohse AM y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of General Practice, University of Göttingen, Göttingen, Alemania

*Título original:*

[Antibiotic Resistance of Urinary Pathogens in Female General Practice Patients]

*Título en castellano:*

Resistencia Antibiótica de Patógenos Urinarios en Mujeres en la Práctica Médica General

**Introducción** La elección adecuada del antibiótico en medicina primaria es importante para mantener la eficacia clínica y evitar la aparición de resistencia. Las infecciones del tracto urinario inferior (ITUI) representan una indicación habitual de antibacterianos en el contexto de la atención primaria. Recientemente surgió gran preocupación por el incremento de los niveles de resistencia entre los patógenos urinarios y en relación con el diagnóstico y el tratamiento precisos de las ITUI. Se sabe que la susceptibilidad varía de una región geográfica a otra y, localmente, en la misma población. La identificación de factores predictivos de aparición de resistencia a antibióticos en pacientes sintomáticos podría ayudar a los médicos generales (MG) a tomar decisiones apropiadas. El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia relativa de ITUI en mujeres sintomáticas en Alemania y la prevalencia de resistencia a antibióticos en pacientes con infecciones complicadas y no complicadas.

### Métodos

Un total de 118 MG de la Universidad de Göttingen fueron invitados a participar en el estudio, el 31% accedió. Durante el período de investigación de 4 meses – noviembre de 2000 a febrero de 2001– se realizaron entrevistas telefónicas regulares.

No se incluyeron pacientes con otra causa obvia de la patología, por ejemplo, vaginitis.

En este trabajo sólo se consideraron mujeres de más de 12 años, con diagnóstico de ITUI según análisis común de orina y tratadas empíricamente con antibióticos, cuando se consideró apropiado. Sin embargo, antes del inicio de la terapia, los MG debían solicitar un cultivo de orina. Los estudios microbiológicos y las pruebas de susceptibilidad antibacteriana se realizaron según procedimientos estándar internacionales.

### Resultados

Los 36 centros que participaron reclutaron 585 pacientes de ambos sexos en el período de estudio. La cohorte considerada estuvo integrada por el 76% de ellos, n: 445 mujeres de más de 12 años. La edad promedio de las enfermas fue de 53 años; el 45% tenía menos de 50 años, el 33% tenía entre 50 y 74 años y el 22% tenía más de 75 años. La tercera parte refería ITUI recurrente; el 27% presentaba enfermedades intercurrentes o factores de riesgo, fundamentalmente diabetes (9%), había sido tratada con antibióticos en las 2 semanas anteriores (7%), tenía colocado un catéter (3%), presentaba historia de cirugía urológica (3%), de disfunción neurológica vesical (3%) o de insuficiencia renal crónica (3%).

En el 96.6% de los casos se dispuso de resultado de cultivo de orina: en 98 mujeres (22.8%) la orina fue estéril. Hubo  $10^2$  ufc/ml en 50 pacientes (11.6%) mientras que se encontraron entre  $10^3$  y  $10^4$  ufc/ml en 52 enfermas (12.1%); en 230 pacientes (53.5%) se hallaron  $10^5$  ufc/ml.

En las 282 pacientes con  $10^3$  ufc/ml o más, se identificaron especies bacterianas: *Escherichia coli* se

aisló en el 67.7% de las enfermas; *Enterococcus faecalis* en el 10.3% de los casos y especies de *Proteus* en el 8.9% de las pacientes. Se identificó *Streptococcus agalactiae* en el 7.4% de las mujeres y distintas especies de *Klebsiella* y *Staphylococcus saprophyticus* en el 1.4% de las enfermas.

En las 186 pacientes con crecimiento de un único organismo ( $10^5$  o más ufc/ml), la fracción de *E. coli* fue más alta (75.3%); por su parte, menos mujeres tuvieron *Enterococcus faecalis* (5.2%) o *S. agalactiae* (1.1%). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de bajo recuento o de resultados con cultivos mixtos y recuento elevado en mujeres con factores de riesgo o sin ellos (*odds ratio*, OR de 1.20). *E. coli*; *Enterococcus faecalis* y *Proteus* fueron igualmente prevalentes en ambos grupos.

En términos de edad, las infecciones con bajo recuento o con crecimiento bacteriano múltiple fueron menos frecuentes en mujeres de más de 75 años en comparación con pacientes de menos de 50 años (OR de 0.49). No se observaron diferencias significativas entre el grupo de 50 a 75 años y las pacientes de menos o de más edad. La incidencia de infección por *E. coli* fue semejante en todos los grupos de edad.

Los niveles de resistencia de *E. coli* estuvieron entre 25% y 40% frente a amoxicilina, trimetoprima-sulfametoxazol, cefalosporinas de primera generación y amoxicilina-clavulánico. En pacientes de menos de 50 años, todas las cepas de *E. coli* fueron susceptibles a nitrofurantoína mientras que se detectó resistencia en el 4% y 2% de las enfermas de 50 a 74 años y de más de 74 años, respectivamente. El análisis adicional no encontró asociaciones entre edad o presencia de factores de riesgo y resistencia de *Proteus* spp, *E. faecalis* y *S. agalactiae*.

## Discusión

En este estudio de observación en mujeres que consultaron a MG por ITUI, más de la mitad de las participantes tenía más de 50 años y más de una cuarta parte presentaba factores predisponentes, tales como diabetes, tratamiento antibiótico reciente o disfunción vesical. Los niveles de resistencia resultaron elevados: más del 30% de *E. coli* fue resistente a penicilinas y a las cefalosporinas más antiguas; casi el 30% lo fue frente a trimetoprima (T) o trimetoprima-sulfametoxazol (T/S); y el 9% mostró resistencia frente a fluoroquinolonas. En cambio, la mayoría de las cepas de *E. coli* fueron susceptibles a nitrofurantoína y a las cefalosporinas más nuevas. Sin embargo, la prevalencia relativamente alta de *E. faecalis* (naturalmente no susceptible a cefalosporinas, T, T/S y, en el presente estudio, casi siempre [83% de los casos] resistente a fluoroquinolonas), especies de *Proteus* (por naturaleza resistente a nitrofurantoína) y *S. agalactiae* (no sensible a T y T/S y con elevado nivel de resistencia a fluoroquinolonas) hace difícil decidir empíricamente el mejor tratamiento antibacteriano de las ITUI. Los índices de resistencia encontrados en este trabajo son más altos que los registrados en estudios similares. Sin embargo, añaden los autores, el incremento de resistencia es un aspecto preocupante en todo el mundo.

La alta frecuencia de resistencia puede obedecer, en parte, a la elevada edad de las enfermas y a la prevalencia de complicaciones que, sin embargo, se corresponden con las características de población descritas en otros estudios alemanes de ITUI. Los MG participantes en este estudio ejercían en ámbitos rurales y urbanos y no estaban rutinariamente involucrados en tareas de investigación. Si bien cabe la posibilidad de cierto sesgo de selección relacionado con los MG, es improbable que sus pacientes difirieran sustancialmente de los de otras especialidades.

En este estudio, la resistencia de *E. coli* frente a varios antibióticos fue más frecuente en mujeres de edad avanzada. Si bien no se encontraron diferencias entre los grupos de menos de 50 años y de 50 a 74 años, la resistencia del germen frente a cefazolina; fluoroquinolonas, T y T/S fue más común en pacientes de más de 74 años en comparación con las de menos de 50 años. En el caso de fluoroquinolonas, T o T/S, la resistencia de *E. coli* fue 2 a 3 veces más probable en pacientes con ITUI complicada o recientemente expuestas a antibióticos. Debido al pequeño tamaño de las muestras y por la baja prevalencia no pudo establecerse el valor predictivo de los factores individuales de riesgo; se requiere mayor investigación para clasificar el riesgo de resistencia así como las consecuencias de los factores individuales de complicación en la evolución de estas infecciones.

Otra explicación para la alta prevalencia de resistencia puede ser el patrón nacional de uso de antibióticos, que como se sabe está estrechamente relacionado. En Alemania, recuerdan los autores, las fluoroquinolonas habitualmente se indican en pacientes con ITUI y es probable que el elevado nivel de resistencia sea consecuencia de este fenómeno. En muchos países se recomienda el tratamiento empírico de las ITUI no complicadas. No obstante, cuando la resistencia es alta, este abordaje es problemático ya que cabe la posibilidad de que muchos enfermos reciban los antibióticos inapropiados. La indicación de trimetoprima en pacientes con infección no complicada probablemente

se asocia con al menos un 15% de fracasos clínicos. En este trabajo, la nitrofurantoína fue el antibacteriano con el menor índice de resistencia. Sin embargo, aunque representa la primera elección en las recomendaciones nacionales e internacionales, en Alemania rara vez se la prescribe, probablemente por temor a sus efectos adversos.

El uso de las aún eficaces fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación para infecciones comunes en la práctica diaria posiblemente incrementará el problema de la resistencia y no brindará soluciones. Solicitar cultivos de orina para cada enfermo con ITUI podría constituir una opción útil, pero obviamente se incrementarían los costos en forma considerable. Además, este abordaje que demora el tratamiento porque se debe esperar el resultado del estudio microbiológico, no es aceptado por muchos profesionales y pacientes. Sin embargo, el elevado nivel de resistencia en mujeres de edad avanzada y en aquellas con factores asociados con complicaciones indica la necesidad del cultivo de orina y del uso del antibiótico apropiado en estas pacientes.

---

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