

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Urología

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 7, Número 3, Marzo 2016

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - El acortamiento de los períodos de abstinencia mejora los niveles de daño en el ADN del espermatozoide**
Jaime Gosálvez, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Eficacia y Seguridad de la Solifenacina más Tamsulosina en un Sistema Oral de Absorción Controlada en Hombres con Síntomas del Tracto Urinario Inferior de Vaciamiento y Almacenamiento: Resultados del Estudio en Fase II, con Diferentes Dosis (SATURN)**
van Kerrebroeck P, Haab F, Oelke M
European Urology 64(3):398-407, Sep 2013 6
- 2 - Factores Predictivos de Recuperación de la Continencia Urinaria a Corto Plazo luego de la Prostatectomía Radical**
Palisaar J, Roghmann F, Von Bodman C y col.
World Journal of Urology 33(6):771-779, Jun 2015 8
- 3 - Factores Pronósticos Clínicos de Supervivencia en Pacientes con Carcinoma Urotelial de Vejiga y Metástasis Ganglionares luego de la Cistectomía con Intención Curativa**
Horn T, Schmid S, Gschwend J y col.
World Journal of Urology 33(6):813-819, Jun 2015 10
- 4 - Tratamiento de las Infecciones del Tracto Urinario en Mujeres Octogenarias**
Robinson D, Giarenis I, Cardozo L
Maturitas 81(3):343-347, Jul 2015 12
- 5 - Prevalencia de Síntomas del Tracto Urinario Inferior y Nivel de Calidad de Vida en Hombres y Mujeres con Dolor Pelviano Crónico**
Quaghebeur J, Wyndaele J
Scandinavian Journal of Urology 49(3):242-249, Jun 2015 15
- 6 - Búsqueda de Microorganismos en Hombres con Síndrome de Dolor Pelviano Crónico Urológico: Un Análisis Independiente de los Cultivos en el estudio MAPP Research Network**
Nickel J, Stephens A, Ehrlich G y col.
Journal of Urology 194(1):127-135, Jul 2015 17

Novedades seleccionadas

- 7 - Combinación de Solifenacina y Tamsulosina en Hombres con Síntomas Urinarios y Obstrucción al Flujo Vesical**
Kaplan S, He W, Fakhoury A y col.
European Urology 63(1):158-165, Ene 2013 20
- 8 - Eficacia y Tolerabilidad de la Combinación de Dosis Fijas de Solifenacina y Tamsulosina en un Sistema Oral de Absorción Controlada en los Hombres con Síntomas del Tracto Urinario Inferior**
van Kerrebroeck P, Chapple C, Drake M y col.
European Urology (64):1003-1012, 2013 21
- 9 - Pronóstico en los Pacientes con Cáncer de Próstata con un Puntaje de Gleason 9 y 10 Comparado con Aquellos con un Puntaje de 8**
Tsao C, Gray K, Oh W y col.
Journal of Urology 194(1):91-97, Jul 2015 23
- 10 - Resonancia Magnética Nuclear y Fractura de Pene**
Guler I, Ödev K, Killing M y col.
International Brazilian Journal of Urology 41(2):325-328, Mar 2015 25
- 11 - Docetaxel y Abiraterona en el Cáncer de Próstata Metastásico**
Höfner T, Vallet S, Grüllich C y col.
World Journal of Urology 33(6):833-839, Jun 2015 26

Contacto directo 28
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 29

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Urología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica 9
Atención Primaria 1, 5, 6, 8, 9
Bioquímica A, 6
Cirugía 2
Diagnóstico por Imágenes 10
Diagnóstico por Laboratorio A, 6
Emergentología 10
Endocrinología y Metabolismo A
Epidemiología 5
Farmacología 1, 7, 8, 11
Genética Humana A
Geriatría 1, 4-9
Infectología 4, 6
Medicina Familiar 1, 4-6, 8, 9
Medicina Farmacéutica 1, 5, 7, 8
Medicina Interna 1, 4-6, 8, 9, 11
Medicina Reproductiva A
Obstetricia y Ginecología A, 4, 5
Oncología 3, 9, 11



NOVEDAD



Omnic Ocas®

Tamsulosina 0,4 mg



Ahora también por 60 comprimidos

- Formulación innovadora de Tamsulosina en matriz gel que proporciona niveles constantes del fármaco.⁽¹⁾
- Eficaz en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario bajo en pacientes con HPB.⁽²⁾
- Reduce significativamente la nocturia.⁽¹⁾
- Al reducir la nocturia, los pacientes pueden empezar el día descansados y con mejor calidad de vida.⁽¹⁾
- Demostrada seguridad cardiovascular.^(3,4)
- Cómoda posología: una toma diaria.



NUEVO
Omnic Ocas®
0,4 mg x 60 comprimidos



Referencias: 1: Djavan B et al. The Impact of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System(OCAS) on Nocturia and the Quality of Sleep: Preliminary Results of a Pilot Study. Eur Urol Suppl 2005; 4(2): 61-68 2: Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, Holmes S, Martínez-Sagarra JM, Scarpa RM, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. Eur Urol Suppl 2005; 4(2):33-44 / 3: Michel MC et al. Cardiovascular Safety of the Oral Controlled Absorption System (OCAS) Formulation of Tamsulosin Compared to the Modified Release (MR) Formulation. Eur Urol Suppl 2005; 4: 53-60 / 4: Korstanje C. The Improved Cardiovascular Safety of Omnic (Tamsulosin) Oral Controlled Absorption System (OCAS1). Eur Urol Suppl 2005; 4: 10-13.

PRESENTACIONES:

Omnic Ocas® Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Omnic® Envase conteniendo 30 cápsulas de liberación controlada.



Gador en Urología

Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Meiero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Trabajos Distinguidos/ Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.


Información adicional en
www.siicsalud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo

José Vázquez

Comité de expertos

Carlos Alberto Acosta Guemes, Jesús Ma. Fernández Gómez, Gustavo Luis Garrido, Sergio Metrebián, Jesús Alfonso Osuna, Alberto José Puscinski, Juan Carlos Tejerizo, José Vázquez, Antonio Agustín Villamil.

Corresponsales

Achim Elert
Marburg, Alemania
Albany Braz
São Paulo, Brasil
Alex Vermeulen
Gante, Bélgica
Arnulf Stenzl
Innsbruck, Austria
Daniele Porru
Pavía, Italia
Estela M. del Luján Cardoso
Buenos Aires, Argentina
Fábio Firmbach Pasqualotto
São Paulo, Brasil

Jonathan M. Chalett
Tacoma, EE.UU.
Jorge Jaspersen-Gastélum
México D.F., México
José Antonio Portillo Martín
Santander, España
José Luis Guate Ortiz
Avilés, España
Juan C. Calamera
Buenos Aires, Argentina
Juha Koskimäki
Tampere, Finlandia
Karl J. Kreder
Iowa, EE.UU.

Laurence Levine
Chicago, EE.UU.
Louise Harding
Londres, Inglaterra
Martyn A. Vickers
Massachusetts, E.UU.
Petros Perimenis
Patras, Grecia
Phei Lang Chang
Taipei, Taiwán
Sava V. Perovic
Belgrado, Yugoslavia
William Buckett
Montreal, Canadá

Fuentes científicas

Acta Dermato-Venereológica
Acta Ginecológica
Actas Urológicas Españolas
Aging Clinical and Experimental Research
Aging Male
American Journal of Cancer
American Journal of Geriatric Pharmacotherapy
Andrologia
Annales d'Endocrinologie
Annals of Clinical & Laboratory Science
Annual Review of Medicine
Anticancer Research
Archives of Internal Medicine
Archivio Italiano di Urologia e Andrologia
Archivos Españoles de Urología
Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Asian Journal of Surgery
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology
BMJ
British Journal of Urology
Bulletin du Cancer
Cancer
Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals
Cancer Cell
Cancer Investigation
Chinese Medical Journal
Climacteric
Clinical & Translational Oncology
Clinical Endocrinology
Clinical Medicine
Clinical Therapeutics
CNS Drug Reviews
CNS Drugs
Drug Safety
Drugs
Drugs & Aging
European Journal of Cancer
European Urology
European Urology Today
Experimental Oncology
Fertility and Sterility
Gynecologic Oncology
Gynecological Endocrinology

Human Reproduction
Indian Journal of Cancer
Indian Journal of Pharmacology
Indian Journal of Surgery
Indian Journal of Urology
International Brazilian Journal of Urology
International Journal of Fertility
International Journal of Fertility and Women's Medicine
International Journal of Gynecological Cancer
International Journal of Gynecology & Obstetrics
International Journal of Impotence Research
International Journal of Men's Health
JAMA
Jornal Brasileiro de Urologia
Journal of Clinical Oncology
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Journal of Nutrition and Aging
Journal of Obstetrics and Gynaecology
Journal of Postgraduate Medicine
Journal of Reproductive Immunology
Journal of Reproductive Medicine
Journal of Sexual Medicine
Journal of the National Cancer Institute
Journal of the Turkish German Gynecological Association
Journal of Urology
Journal of Women & Aging
Lancet
Lancet Oncology
Maturitas
Medicina-Buenos Aires
Medicinal Research Reviews
Menopause
New England Journal of Medicine
Obstetrics & Gynecology
Obstetrics and Gynecology Clinics of North America
Oncogene
Oncology
Onkologie
Orthopedics

Pharmacoeconomics
Pharmacoepidemiology and Drug Safety
Pharmacotherapy
Physics in Medicine & Biology
Postgraduate Medical Journal
Prostate
Prostate Cancer and Prostatic Diseases
QJM
Radiographics
Radiography
Radiology
Radiotherapy & Oncology
Reproducción
Reproduction
Reproductive Biology and Endocrinology
Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Revista Argentina de Medicina
Revista Argentina de Urología
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Revista Brasileira de Medicina
Revista Colombiana de Cirugía
Revista Cubana de Endocrinología
Revista de Medicina Interna
Revista de Oncología
Salud(i)Ciencia
Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinología
Scandinavian Journal of Surgery
Scandinavian Journal of Urology and Nephrology
Trabajos Distinguidos serie Cardiología
Trabajos Distinguidos serie Cirugía
Trabajos Distinguidos serie Clínica Médica
Trabajos Distinguidos serie Diabetes
Trabajos Distinguidos serie Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos serie Obstetricia y Ginecología
Trabajos Distinguidos serie Oncología
Tumor Research
Urologic Clinics of North America
Urology
Women & Health
World Journal of Urology

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - El acortamiento de los períodos de abstinencia mejora los niveles de daño en el ADN del espermatozoide

The shortening of the periods of abstinence improved levels of DNA damage in sperm

Jaime Gosálvez

Médico, Director de Investigación, Unidad de Genética, Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Enviar correspondencia a: J. Gosálvez, Departamento de Biología, Unidad de Genética, Universidad Autónoma de Madrid, Darwin s/n, 28049, Madrid, España
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

El modelo de organización social al que tiende el ser humano implica “un precio que hay que pagar”, con consecuencias directas sobre la desestabilización de determinados procesos fisiológicos. Estamos alterando, en espacios muy pequeños de tiempo, hábitos biológicos que se han consolidado en un largo espacio evolutivo. Los incrementos en la incidencia de procesos oncológicos o bien la creciente infertilidad que se asocia tanto con el varón como con la mujer son fieles relatores de una parte de ese precio.

En el campo de la reproducción asistida, una de las formas de paliar esta situación de infertilidad es la reproducción asistida, y dentro de ésta, la utilización de la técnica de inyección intracitoplasmática de un espermatozoide en el ovocito (ICSI: *intra-cytoplasmic sperm injection*) es, en los países desarrollados, la estrategia reproductiva de elección cuando el varón o la mujer tienen problemas para concebir utilizando métodos naturales. La técnica de ICSI permite la fecundación del ovocito a pesar de que los espermatozoides sean escasos o tengan problemas de motilidad, siempre que la calidad de la molécula de ADN del espermatozoide sea óptima. Sin embargo, en todos los eyaculados de cualquier varón, encontraremos espermatozoides que tendrán su ADN fragmentado. Es

decir, la información genética que se ha de transmitir es discontinua y está alterada. La proporción de espermatozoides con ADN fragmentado suele ser más elevada en varones con infertilidad. Si el espermatozoide transmite una molécula de ADN fragmentado, el riesgo de pérdida embrionaria es muy alto. Como una práctica general, en las clínicas de reproducción asistida se recomienda que los varones mantengan entre 3 y 4 días de abstinencia sexual antes de procesar una muestra seminal encaminada a aplicar un método de reproducción asistida. Sobre esta muestra, se emplean técnicas de selección espermática dirigidas a la mejora de la calidad seminal de ese paciente. En general, estas técnicas pueden reducir la presencia de espermatozoides con ADN fragmentado, pero no son todo lo eficaces que deseáramos a la hora de generar las mejoras deseadas. En un intento de corregir la calidad seminal de muestras que se utilizaran para ICSI desde la propia producción de espermatozoides por parte del varón, nuestro grupo de investigación ha comprobado que si el varón mantiene períodos de abstinencia de eyaculación más cortos que los recomendados, es decir, si se provocan eyaculaciones más frecuentes, se reduce la proporción de espermatozoides con su ADN fragmentado, no sólo en la muestra seminal que se obtiene de forma directa desde el paciente, sino también en la muestra que resulta tras el proceso de selección espermática y que se realizará en la clínica utilizando esa misma muestra seminal.

La reducción media de la fragmentación del ADN luego de la selección espermática en muestras obtenidas tras un período de abstinencia de 3 días y generando una eyaculación cada 24 horas por un período de tres días se acerca al 22%. Si se obtiene una segunda muestra provocando una nueva eyaculación con tan sólo un período de abstinencia de 3 horas, la reducción de los niveles de fragmentación se acercan o incluso superan el 50%. En consecuencia, en una muestra seminal procedente de la

segunda eyaculación sin el período de abstinencia recomendado, la fragmentación del ADN espermático desciende ampliamente y de modo notorio. Por lo tanto, la probabilidad de seleccionar un espermatozoide de buena calidad para ser utilizado en ICSI es más alta. En realidad, los espermatozoides con moléculas de ADN alterado se eliminan en dos niveles: los previos a la eyaculación, y durante el proceso de selección espermática que se lleva a cabo en el laboratorio. Se observa que existe una apreciable variación entre los niveles de reducción de la fragmentación que se consigue de unos individuos a otros. Por lo tanto, es muy importante realizar un análisis personalizado de cada paciente antes de asumir que ese efecto de reducción es equiparable en todos los individuos.

Conclusiones

En conclusión, podríamos afirmar que, en la era de la ICSI, donde el número y características cinéticas del espermatozoide no parecen comprometer la fertilización, la práctica de eyaculaciones recurrentes justo antes de la obtención de la muestra y manteniendo un período de abstinencia tan corto como sea posible, logra que aumente el porcentaje de espermatozoides libres de daño en el eyaculado. Esto facilita la probabilidad de que se realice la selección de espermatozoides libres de daño en su molécula de ADN para lograr la ICSI.

Al final, un proceso de recolección de la muestra seminal tan sencillo redundará en una mejora en las tasas de embarazos y recién nacidos por ciclo de ICSI.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Cómo citar este artículo

Gosálvez J. El acortamiento de los períodos de abstinencia mejora los niveles de daño en el ADN del espermatozoide. Trabajos Distinguidos Urología 7(3):4-5, Mar 2016.

How to cite this article

Gosálvez J. The shortening of the periods of abstinence improved levels of DNA damage in sperm. Trabajos Distinguidos Urología 7(3):4-5, Mar 2016.

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Eficacia y Seguridad de la Solifenacina más Tamsulosina en un Sistema de Absorción Oral Controlada en Hombres con Síntomas del Tracto Urinario Inferior de Vaciamiento y Almacenamiento: Resultados del Estudio en Fase II, con Diferentes Dosis (SATURN)

van Kerrebroeck P, Haab F, Oelke M

Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Países Bajos

[Efficacy and Safety of Solifenacin plus Tamsulosin OCAS in Men with Voiding and Storage Lower Urinary Tract Symptoms: Results from a Phase 2, Dose-Finding Study (SATURN)]

European Urology 64(3):398-407, Sep 2013

El subgrupo más beneficiado con la terapia combinada fue aquel con síntomas de almacenamiento y vaciamiento al inicio, tanto en los parámetros de eficacia como de calidad de vida.

En los hombres, los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) como los relacionados con el vaciamiento, el almacenamiento y los posmiccionales, se asocian con la hiperplasia prostática benigna. Se encontró una alta prevalencia de síntomas de almacenamiento en los hombres con STUI, los cuales, con frecuencia, son subtratados o no son tratados de manera adecuada en comparación con las mujeres. La monoterapia con bloqueantes alfa como la tamsulosina se considera de primera línea para los STUI moderados a graves en los hombres, aunque su control es variable, especialmente cuando predominan los síntomas de almacenamiento. Las normas de tratamiento de la *European Association of Urology* indican que los antimuscarínicos, como la solifenacina, pueden agregarse a la terapia con bloqueantes alfa para los síntomas de almacenamiento que persisten a pesar de la monoterapia con bloqueantes alfa, y sus beneficios se demostraron en diversas investigaciones. En el presente estudio en fase II, se evaluó la eficacia y tolerabilidad de la combinación de un antimuscarínico como la solifenacina, en diferentes dosis, con un bloqueante alfa como la tamsulosina, en un sistema de absorción oral controlada (OCAS, por su sigla en inglés), en comparación con la monoterapia con tamsulosina en hombres con STUI. El objetivo fue establecer la dosis clínicamente más útil de la terapia combinada.

Pacientes y métodos

El estudio *Solifenacin and Tamsulosin in Males with Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia* (SATURN) tuvo diseño a doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo,

multicéntrico y con diferentes dosis. El período de preinclusión consistió en dos semanas a simple ciego y fue seguido por la fase a doble ciego, aleatorizada y controlada con placebo, de 12 semanas de duración. Se realizó en 102 centros de 17 países europeos. Los criterios de inclusión fueron: puntaje total de 13 o más en el *International Prostate Symptom Score* (IPSS), tasa de flujo urinario máximo ($Q_{\text{máx}}$) de 4 a 15 ml/s, con un volumen de vaciamiento de 120 ml o más durante el flujo libre. La presencia de síntomas de almacenamiento se determinó por el investigador, pero no hubo criterios de inclusión específicos. En todos los participantes se realizó una evaluación ecográfica del tamaño prostático, preferentemente por vía transrectal. Se excluyeron los pacientes con un volumen residual posmiccional superior a 200 ml, infección urinaria sintomática, antecedentes de trastornos urinarios específicos como retención urinaria, cirugía previa del cuello vesical o la próstata, entre otros antecedentes médicos relevantes determinados por el investigador. Los participantes se dividieron al azar en una relación 1:1:1 para recibir placebo, monoterapia con tamsulosina OCAS en dosis de 0.4 mg, solifenacina en dosis de 3, 6 o 9 mg más 0.4 mg de tamsulosina OCAS o monoterapia con solifenacina, en iguales dosis, durante 12 semanas. Las dosis de 3 y 6 mg se seleccionaron desde el punto de vista de la seguridad, mientras que la de 9 mg se incluyó para brindar información acerca de la curva dosis-respuesta. Con respecto a la tamsulosina OCAS, se utilizó la dosis aprobada para STUI.

Los criterios principales de valoración fueron las modificaciones entre el inicio y el final del tratamiento en el IPSS total. Los criterios secundarios de valoración fueron los cambios entre el inicio y el final en los puntajes de almacenamiento y vaciamiento del IPSS, el diario miccional (frecuencia miccional, episodios de urgencia grado 3 o 4 según la *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale* [PPIUS], los episodios de incontinencia de urgencia, la media del volumen vaciado por micción) y los parámetros de calidad de vida determinados por el *IPSS-QoL index and Patient Perception of Bladder Condition* (PPBC). Los pacientes completaron los diarios miccionales tres días antes de la visita inicial y en las evaluaciones de seguimiento. Las variables de seguridad fueron los eventos adversos comunicados por los participantes y el volumen residual posmiccional medido por ecografía. Dado que la solifenacina está dirigida específicamente a los síntomas de almacenamiento, se evaluaron los puntajes totales de urgencia y frecuencia miccional (PUFT) como un criterio de valoración secundario *post hoc*.

Los criterios principales de valoración se evaluaron en un modelo lineal general que incluyó a la dosis de solifenacina y al IPSS total basales como covariables y al país como un factor fijo. La relación dosis-respuesta se examinó mediante un modelo estadístico paramétrico. La población para el análisis completo incluyó a los individuos que recibieron una dosis o más de la medicación en estudio y contaron con por lo menos una evaluación con el IPSS al inicio y otra durante el seguimiento. Las características iniciales y los análisis de seguridad se evaluaron en el grupo de seguridad, que comprendió a todos los participantes que recibieron por lo menos una dosis de la medicación en estudio y de los cuales se contó con datos luego de recibida la primera dosis. Se realizaron análisis *post hoc* adicionales de eficacia para la monoterapia con tamsulosina OCAS, en comparación con la terapia combinada en una subpoblación con dos o más episodios de urgencia miccional en 24 horas y ocho o más micciones por 24 horas al inicio, documentados en el diario miccional (subgrupo con síntomas de almacenamiento). Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y la significación se estableció en un valor de alfa = 0.05.

Resultados

De los 1163 hombres con STUI, 1079 se incorporaron a la investigación y, finalmente, 937 se dividieron al azar entre los distintos grupos terapéuticos. Las características iniciales fueron similares entre los grupos. El subgrupo del análisis *post hoc* presentó mayor cantidad de síntomas de frecuencia y urgencia miccional que la población general, mientras que los síntomas de vaciamiento fueron similares.

La reducción en el IPSS total fue leve en todos los grupos de tratamiento y similar a la del placebo, sin diferencias significativas entre las terapias combinadas y la monoterapia con tamsulosina OCAS. El modelo estadístico paramétrico no encontró beneficios adicionales con el incremento en las dosis de solifenacina en combinación con tamsulosina OCAS para el criterio principal de valoración, el IPSS total en la población total.

En los diarios miccionales se registraron mejorías con la monoterapia con solifenacina, en comparación con placebo y con las terapias combinadas de solifenacina con tamsulosina OCAS respecto del placebo y la monoterapia con tamsulosina OCAS en la población total de estudio. Con el incremento en la dosis de solifenacina combinada con tamsulosina OCAS se encontraron disminuciones en la frecuencia miccional y en los STUI entre el inicio y el final, así como aumento del volumen vaciado por micción, de modo significativo en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS (curvas dosis-respuesta -0.07, $p = 0.0008$; -0.15, $p = 0.044$ y 2.84, $p < 0.0001$, respectivamente).

Se observó una mejoría en los síntomas de almacenamiento en la población total, pero que fue sustancial en el subgrupo con síntomas de almacenamiento con la terapia combinada con solifenacina más tamsulosina OCAS, en comparación

con la monoterapia con tamsulosina OCAS. En el subgrupo con síntomas de almacenamiento se documentaron mejorías significativas en el puntaje de almacenamiento del IPSS, el número de episodios de urgencia, la frecuencia miccional, el volumen de vaciamiento y el PUFT.

En la población total la terapia combinada con solifenacina y tamsulosina OCAS no produjo beneficios adicionales en los parámetros de calidad de vida, aunque sí los hubo en el subgrupo con síntomas de almacenamiento.

La terapia combinada con solifenacina y tamsulosina OCAS fue bien tolerada y la mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada. El tipo de eventos adversos concordó con los perfiles de efectos adversos de cada agente individual. Las reacciones adversas más frecuentes en los grupos de tratamiento que contenían solifenacina como monoterapia o combinada con tamsulosina OCAS fueron boca seca y constipación. En el 8.8% de los pacientes asignados a la terapia combinada, el 2.3% del grupo de monoterapia con tamsulosina OCAS, el 6.2% del de monoterapia con solifenacina y en ninguno del grupo placebo se registró boca seca como efecto adverso relacionado con el tratamiento.

La media del volumen residual posmiccional aumentó con el incremento en la dosis de solifenacina, tanto cuando se administró como monoterapia como en la terapia combinada con la tamsulosina OCAS, si bien las diferencias fueron menos notorias con el tratamiento combinado. El incremento en el volumen residual posmiccional no se consideró clínicamente relevante y no se acompañó de un aumento en la incidencia de retención urinaria aguda, que fue baja en todos los grupos. No se encontró una relación aparente entre la retención urinaria aguda y el incremento en las dosis de solifenacina. Se produjeron cinco episodios de retención urinaria aguda dentro de los primeros 32 días de tratamiento y 4 requirieron cateterismo.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que la terapia combinada con diferentes dosis de solifenacina (3, 6 y 9 mg) más tamsulosina OCAS en dosis estándar (0.4 mg) no se asoció con beneficios adicionales en el IPSS total en la población total evaluada, en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS. En cambio, se observó una mejoría en la frecuencia miccional y en el volumen vaciado. Las tres dosis de solifenacina más tamsulosina OCAS fueron bien toleradas, con un perfil de efectos adversos similar al de cada agente por separado; no se produjeron incrementos clínicamente significativos en el volumen residual posmiccional y la tasa de retención urinaria aguda



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

que requirió cateterismo fue baja en todos los grupos. En el análisis *post hoc* del subgrupo con síntomas de almacenamiento con dos o más episodios de urgencia en 24 horas y ocho o más micciones en 24 horas al inicio se obtuvieron las mejorías más notorias en el IPSS total con la terapia combinada, especialmente con las dos dosis más altas de solifenacina, en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS. Además, se constataron mejorías significativas en el puntaje de almacenamiento del IPSS, los episodios de urgencia, la frecuencia miccional, el PUFT, el volumen vaciado y los índices de calidad de vida, en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS.

Si bien existen otras investigaciones que evaluaron la terapia combinada entre un antimuscarínico y un bloqueante alfa en los hombres con vejiga hiperreactiva, la variabilidad entre los diseños impide realizar comparaciones.

Entre las limitaciones del estudio SATURN se destaca que las tres dosis seleccionadas de solifenacina (3, 6 y 9 mg) fueron inferiores a las aprobadas para el tratamiento de la vejiga hiperreactiva (5 y 10 mg); pero la decisión se basó en el perfil de seguridad, ya que los pacientes con STUI con síntomas relacionados con el almacenamiento y el vaciamiento se consideran con un mayor riesgo de presentar reacciones adversas. El análisis de subgrupo fue el que aportó los resultados más importantes, pero deben interpretarse con precaución debido a la naturaleza *post hoc* y al tamaño reducido de la muestra. Se requiere su confirmación en un estudio planificado en una población de pacientes con síntomas de almacenamiento y vaciamiento.

En conclusión, la terapia combinada de solifenacina más tamsulosina OCAS no se asoció con beneficios en el IPSS en la población total evaluada de hombres con STUI, en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS, mientras que hubo mejorías en variables tales como la frecuencia miccional y el volumen vaciado. El subgrupo más beneficiado con la terapia combinada fue aquel con síntomas de almacenamiento y vaciamiento al inicio, tanto en los parámetros de eficacia como de calidad de vida. La tolerabilidad del tratamiento combinado fue buena. La terapia combinada con solifenacina en dosis de 6 y 9 mg más tamsulosina OCAS tuvo la mayor eficacia y un adecuado perfil de seguridad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/148246

2 - Factores Predictivos de Recuperación de la Continencia Urinaria a Corto Plazo luego de la Prostatectomía Radical

Palisaar J, Roghmann F, Von Bodman C y colaboradores

Ruhr-University of Bochum, Bochum, Alemania

[Predictors of Short-Term Recovery of Urinary Continence After Radical Prostatectomy]

World Journal of Urology 33(6):771-779, Jun 2015

La continencia urinaria posquirúrgica es importante tanto para el paciente con cáncer de próstata como para los profesionales, ya que influye sobre la toma de decisiones terapéuticas y la calidad de vida.

Los factores que influyen en mayor medida sobre la calidad de vida de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical son la cura del cáncer y la continencia urinaria. Esta última puede mejorar hasta dos años luego de la cirugía. Hasta el momento no existen procedimientos quirúrgicos relativamente superiores en cuanto a los índices de continencia. En cambio, la preservación de la longitud y fijación uretral, de la inervación y del cuello vesical son factores que contribuyen al aumento de los índices de continencia. Además, existen procedimientos quirúrgicos como la intususcepción del cuello vesical y la reconstrucción del rhabdoesfínter que pueden mejorar la continencia urinaria.

En general, la información disponible sobre la recuperación funcional de los hombres sometidos a una prostatectomía radical se obtiene luego de un período posquirúrgico de seguimiento de un año de duración. No obstante, los datos existentes acerca de la recuperación de la continencia urinaria a corto plazo luego de la prostatectomía radical son escasos. Esto tiene lugar a pesar de la importancia que supone la continencia urinaria, tanto para el paciente como para los profesionales, ya que influye sobre la toma de decisiones terapéuticas y la elección de las drogas a administrar.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los factores predictivos de la continencia urinaria durante las primeras seis semanas luego de la prostatectomía radical. Los autores estudiaron una cohorte de pacientes sometidos a prostatectomía radical en un único centro de atención. El procedimiento quirúrgico realizado fue incluido como variable de estudio.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes sometidos a prostatectomía radical entre julio de 2003 y julio de 2013. El segundo día luego de la cirugía, todos los pacientes iniciaron ejercicios de entrenamiento de los músculos del piso pelviano bajo supervisión profesional y durante la internación. Además, a todos los participantes se les ofreció rehabilitación diaria en un servicio especializado bajo la guía de un fisioterapeuta. De ser necesario, los pacientes recibieron electroestimulación y biorretroalimentación. Dado que todos los individuos

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

insertos en el sistema de salud alemán que reciben tratamiento quirúrgico debido a que presentan cáncer tienen cobertura para ser rehabilitados, la decisión de optar por un plan de rehabilitación es individual. En el presente estudio sólo se incluyeron los pacientes que optaron por rehabilitarse más allá de la etapa posquirúrgica aguda. La continencia urinaria temprana fue analizada según su asociación con 22 variables de interés.

La cirugía abierta fue realizada de acuerdo con técnicas estandarizadas. No se aplicaron suturas suspensorias dorsales o ventrales. El cuello vesical fue reconstruido en "raqueta de tenis" mediante una sutura dorsal reabsorbible. La anastomosis vesicouretral tuvo lugar mediante seis suturas. En cuanto a la prostatectomía transperitoneal asistida por robot, la técnica aplicada coincidió con pautas predefinidas, con modificaciones leves. En julio de 2003 los pacientes fueron evaluados mediante una cistografía con el fin de analizar la anastomosis uretrovesical una vez transcurridos seis o siete días desde la cirugía. A partir de 2012, dicha evaluación fue realizada el día 3, luego de la prostatectomía transperitoneal asistida por robot o el día 5, luego de la prostatectomía retropúbica radical abierta. En caso de extravasación, la cistografía se repitió a los siete días. No obstante, ante una extravasación leve se procedió a remover el catéter luego de uno a tres días de evolución. Por último, la recuperación de la continencia temprana fue evaluada de acuerdo con la cantidad de apósitos utilizados por los pacientes. La continencia se definió ante la utilización de menos de un apósito por día, en tanto que el uso de dos o más apósitos fue interpretado como incontinencia urinaria.

Resultados

Se identificaron 4028 pacientes tratados mediante prostatectomía radical, 2998 de los cuales conformaron la cohorte evaluada en el presente estudio. El 65.4% de los participantes reunieron los criterios de continencia durante las seis primeras semanas posteriores a la intervención quirúrgica. Dicho grupo incluyó un total de 1430 individuos que no requirieron el uso de apósitos y 532 pacientes que sólo utilizaron un apósito luego de la cirugía. En cambio, los 1036 sujetos restantes utilizaron dos o más apósitos diarios luego de seis días desde la intervención. En este último grupo, la cantidad media diaria de apósitos utilizados fue 3.5.

Los grupos de pacientes con continencia o incontinencia posquirúrgica difirieron significativamente en términos de edad, nivel de antígeno prostático específico (PSA), estadio cT2/3, puntaje del sistema de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) y antecedente de resección transuretral prostática (TURP). Por ejemplo, los grupos de pacientes con una edad de hasta 59 años, de 60 a 69 y de 70 años en adelante presentaron una frecuencia de continencia del 76.4%, 66.5% y 52.6%, respectivamente. Además, la realización de intervenciones quirúrgicas con conservación de nervios unilateral o bilateral se asoció

con una frecuencia de continencia del 66.4% y 73%, respectivamente. En cambio, sólo el 54.4% de los individuos tratados sin conservación de los paquetes neurovasculares presentaron continencia posquirúrgica. El requerimiento permanente de un catéter transuretral durante un período de hasta 7 días, de 8 a 14 o mayor de 15 días se asoció con la continencia en el 71.1%, el 61.2% y el 56.2% de los casos, respectivamente.

Los índices de continencia difirieron significativamente entre los pacientes tratados mediante prostatectomía retropúbica radical abierta y prostatectomía transperitoneal asistida por robot y fueron del 66% y del 60%, respectivamente. La realización de análisis univariados o multivariados permitió observar que los individuos de 70 años en adelante presentaron un riesgo mayor de incontinencia, en comparación con los pacientes más jóvenes. Finalmente, la cateterización de más de 15 días de duración constituyó un factor de riesgo de disminución del índice de recuperación de la continencia, en comparación con lo observado ante un período de cateterización de una semana.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el período más breve de cateterización se asoció con una recuperación más temprana de la continencia urinaria en pacientes con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía retropúbica radical abierta o prostatectomía transperitoneal asistida por robot. Además, los autores demostraron que la recuperación temprana de la función urinaria se asoció con la menor edad, las características del procedimiento en cuanto a la conservación de los nervios, el estadio clínico y el desempeño del cirujano.

Las consecuencias de la conservación de los nervios sobre la recuperación temprana de la continencia luego de la prostatectomía retropúbica radical abierta observadas en el presente estudio coincidieron con lo informado por otros autores. Este efecto sería multifactorial. La conservación de los nervios se acompaña por una manipulación más cuidadosa de las estructuras circundantes, además de la preservación superior de la integridad anatómica y de la inervación del esfínter. Por lo tanto, los autores congelaron y analizaron el tejido prostático en forma intraquirúrgica con el fin de asegurar un nivel elevado de seguridad oncológica y conservación de los nervios.

La asociación entre la mayor edad y el aumento de la frecuencia de incontinencia posquirúrgica hallada en el presente estudio coincide con lo informado por otros autores. Por ejemplo, en un estudio escandinavo se evaluó la recuperación de la continencia urinaria luego de un año de la prostatectomía retropúbica radical abierta. Tanto la edad de los pacientes como el nivel prequirúrgico de continencia fueron factores que influyeron sobre la recuperación en forma independiente. Un hallazgo de interés destacado por los autores del presente estudio fue la asociación entre el período prolongado de cateterización y el aumento significativo de la frecuencia de incontinencia a las seis semanas de la prostatectomía radical. La ubicación del

catéter afecta el flujo sanguíneo y genera hiperplasia, hemorragias y traumatismos en la mucosa uretral y vesical, además de aumentar el riesgo de bacteriuria e infecciones urinarias. Dado que el daño y la inflamación de las mucosas no desaparecen por completo a corto plazo, la probabilidad de recuperación temprana de la continencia urinaria disminuye. El cateterismo prolongado se debió principalmente a la observación de una anastomosis insuficiente en la cistografía. En consecuencia, dicha variable sería importante en términos de recuperación temprana de la continencia urinaria a pesar de considerarse una complicación menor. Los resultados mencionados coinciden con lo informado en otros estudios.

En un metanálisis reciente se concluyó que la experiencia previa del cirujano se asocia con los resultados de la intervención, tanto durante el período perioperatorio como al analizar el control de la enfermedad y la función urinaria a largo plazo. A diferencia de dichos resultados, en el presente estudio no se halló una asociación independiente entre la cantidad de casos de cáncer de próstata abordados por el cirujano y la mejoría de la evolución funcional de los pacientes.

Los autores destacaron que el año en el cual tuvo lugar la cirugía influyó sobre la evolución de los enfermos. Esto se debería a la mejoría de la técnica quirúrgica.

Es posible que las diferencias entre los cirujanos en cuanto a los índices de incontinencia posquirúrgica de sus pacientes reflejen variaciones relacionadas con las habilidades individuales y con la adopción de técnicas quirúrgicas estandarizadas.

El estadio clínico también influiría sobre la recuperación funcional de los sujetos, al igual que los márgenes de resección aplicados. De todos modos, no se hallaron diferencias significativas entre los cirujanos al analizar la técnica aplicada. La evaluación de la influencia de la técnica quirúrgica sobre la evolución de los pacientes permitió observar que la prostatectomía transperitoneal asistida por robot se asocia con un riesgo superior de incontinencia persistente luego de la cirugía durante el período de aprendizaje de la técnica. Este hallazgo no equivale a la superioridad de la cirugía abierta.

A la hora de generalizar los resultados obtenidos es necesario tener en cuenta determinadas limitaciones. En primer lugar, la continencia urinaria sólo fue evaluada una vez finalizada la rehabilitación. Es decir, no se efectuó una evaluación posquirúrgica inmediata. Segundo, la continencia urinaria fue evaluada según la cantidad diaria de apósitos utilizados por los pacientes. Este parámetro podría ser impreciso, aunque su empleo es frecuente y permite comparar los resultados obtenidos frente a lo hallado en otros estudios. En tercer término, sólo se

evaluaron pacientes tratados mediante prostatectomía radical e incluidos en un programa de rehabilitación de los músculos del piso pelviano. Es posible que dichos pacientes hayan presentado una probabilidad superior de incontinencia urinaria posquirúrgica en comparación con el resto de la población de pacientes con cáncer de próstata.

Conclusión

La recuperación completa de la continencia urinaria luego de la prostatectomía radical en individuos con cáncer de próstata se relacionó con la conservación de los nervios y la remoción temprana del catéter uretral. Además, las habilidades quirúrgicas de cada profesional resultaron importantes en términos de evolución funcional de los pacientes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148239

3 - Factores Pronósticos Clínicos de Supervivencia en Pacientes con Carcinoma Urotelial de Vejiga y Metástasis Ganglionares luego de la Cistectomía con Intención Curativa

Horn T, Schmid S, Gschwend J y colaboradores

Technische Universität München, Munich, Alemania

[Clinical Prognosticators of Survival in Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder Andlymph Node Metastases after Cystectomy with Curative Intent]

World Journal of Urology 33(6):813-819, Jun 2015

Si bien las metástasis ganglionares son un indicador de pronóstico desfavorable en pacientes con carcinoma de vejiga, hasta el momento no se cuenta con criterios moleculares que permitan evaluar el pronóstico de dichos pacientes luego de la cistectomía. En consecuencia, es necesario contar con parámetros clinicopatológicos útiles para definir el pronóstico de cada paciente.

De acuerdo con la información publicada por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), la estadificación del carcinoma de vejiga según la afección ganglionar mediante el sistema TNM se modificó en 2010.

El estadio ganglionar del carcinoma de vejiga se define de acuerdo con la densidad de los ganglios afectados, la extensión extracapsular de las metástasis ganglionares y la aplicación de quimioterapia perquirúrgica. No obstante, es necesario contar con más estudios sobre el papel de la cantidad de ganglios positivos extirpados y la categoría pT.

Los autores del presente estudio evaluaron la influencia de los sistemas de clasificación ganglionar AJCC 2002 y AJCC 2010 sobre la supervivencia de los pacientes con carcinoma de vejiga con metástasis ganglionares exclusivas. Además, compararon la importancia de dicho sistema frente a otros parámetros clinicopatológicos.

Pacientes y métodos

El presente análisis retrospectivo se llevó a cabo en pacientes con carcinoma urotelial tratados mediante cistectomía con intención curativa en un centro de atención especializada entre enero de 2003 y diciembre de 2012.

Se excluyeron los pacientes que no fueron evaluados en forma adecuada durante el período de seguimiento o que fallecieron durante los 30 días posteriores a la intervención quirúrgica. El período de seguimiento se definió como el tiempo transcurrido entre la cistectomía radical y el fallecimiento o la última consulta pautada.

Durante la linfadenectomía pelviana se retiraron, como mínimo, los ganglios ubicados en la fosa del obturador y circundantes a la arteria iliaca externa. Los parámetros analizados incluyeron la estadificación ganglionar, la cantidad de ganglios extirpados, la cantidad de ganglios positivos, la densidad de ganglios y la aplicación de quimioterapia periquirúrgica.

Los sistemas de clasificación considerados fueron los AJCC 2002 y AJCC 2010. Según los criterios vigentes, las metástasis ganglionares ubicadas en la zona iliaca común se definen como regionales y se corresponden con la categoría pN3. De acuerdo con la clasificación AJCC 2010, la distinción entre los estadios pN1 y pN2 sólo se realiza según la cantidad de ganglios positivos ubicados en la pelvis. En cambio, no se tiene en cuenta el tamaño ganglionar. La relación entre los ganglios linfáticos positivos y extirpados define la densidad ganglionar.

Por último, el esquema de quimioterapia administrado durante el período periquirúrgico incluyó el empleo de gemcitabina y cisplatino.

Resultados

De acuerdo con lo registrado durante el período de estudio, un total de 605 pacientes fueron tratados mediante cistectomía. De ellos, 427 fueron sometidos a cirugía con intención curativa debido a la presencia de carcinoma urotelial de vejiga. El 22% de estos últimos pacientes presentaban metástasis ganglionares. El análisis final se realizó sobre 88 pacientes, ya que se excluyeron aquellos que no pudieron ser evaluados durante el período de seguimiento o que fallecieron durante la etapa periquirúrgica. En total, 58 pacientes fallecieron durante el período de estudio. En 48 casos, los fallecimientos se relacionaron con el carcinoma de vejiga.

El tiempo medio de seguimiento fue de 42 meses, en tanto que el seguimiento de los pacientes que sobrevivieron tuvo una duración media de 28 meses.

La supervivencia no se relacionó con el sexo, en tanto que fue significativamente más prolongada entre los pacientes que tenían una neovejiga ileal. Este resultado se observó aun al tener en cuenta la edad, el sexo, el estadio, la quimioterapia y la cantidad de ganglios positivos.

Un total de 22, 43 y 23 pacientes presentaban un estadio pT1 o pT2, pT3 y pT4, respectivamente. La supervivencia fue significativamente desfavorable a medida que aumentó el estadio pT. Asimismo, los individuos incluidos en el grupo pT1/pT2 presentaron

una evolución más favorable en comparación con los enfermos incluidos en los grupos pT3 y pT4. En cambio, no se hallaron diferencias significativas de supervivencia entre estos últimos grupos de pacientes.

El aumento del estadio pT se asoció con una tendencia de aumento de la cantidad de ganglios afectados. No obstante, la evolución de los enfermos que presentaban estadios pT3 y pT4 fue significativamente peor en comparación con la evolución de aquellos con tumores en estadios pT1/pT2 aun al considerar el nivel de compromiso ganglionar. Además, no se observó una relación significativa entre la cantidad de ganglios extirpados y la supervivencia general, aunque el riesgo de muerte relacionada con el cáncer tendió a aumentar cuanto mayor fue dicha cantidad. La cantidad de metástasis ganglionares y la densidad ganglionar se asociaron con la supervivencia y el pronóstico de los pacientes.

La quimioterapia periquirúrgica fue empleada en el 47% de los casos. La mayoría de ellos recibieron quimioterapia adyuvante, aunque en algunos casos el tratamiento fue neoadyuvante. La ausencia de quimioterapia se debió a la preferencia de los pacientes, a la disfunción renal o al funcionamiento general. La supervivencia general y relacionada con el cáncer fue mayor entre los pacientes que recibieron quimioterapia periquirúrgica. Dicha superioridad fue independiente de la edad, del sexo y del estadio tumoral.

De acuerdo con la consideración de los criterios de clasificación AJCC publicados en 2002, 29 pacientes presentaban un carcinoma vesical en estadio pN1 y 42 se hallaban en estadio pN2. Además, 17 individuos fueron incluidos en el estadio pM1 debido a las características de las metástasis ganglionares.

La aplicación de los criterios TNM de 2010 se asoció con una disminución de la cantidad de pacientes clasificados como pM1 debido a que los ganglios ubicados en la región iliaca común fueron considerados regionales e incluidos en la categoría pN3. La clasificación pN se asoció significativamente con la supervivencia general, tanto al aplicar el sistema de clasificación de 2002 como el sistema de 2010 y al considerar la supervivencia general o relacionada específicamente con el cáncer.

La evolución de los pacientes que presentaban un cuadro en estadio pN1/pM0 fue significativamente superior en comparación con el resto de los enfermos al considerar tanto la clasificación de 2002 como la clasificación de 2010. En cambio, no se hallaron diferencias significativas en términos pronósticos entre los individuos clasificados como pN2, pN3 o pM1, sin importar el año de elaboración de los criterios. De acuerdo con la clasificación TNM de 2010, los ganglios linfáticos ubicados en la región iliaca común son regionales. Al comparar los pacientes en estadio pNX/pM0 frente a aquellos en estadio pM1 se halló una diferencia significativa de supervivencia general, aunque solamente al considerar la clasificación de 2002. El análisis de la supervivencia relacionada con el cáncer arrojó resultados similares.

Discusión

El presente estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar el pronóstico de los pacientes con carcinoma urotelial de vejiga sometidos a cistectomía radical, de acuerdo con los criterios histopatológicos considerados habitualmente y con dos clasificaciones TNM elaboradas en 2002 y en 2010. En coincidencia con lo informado por otros investigadores, los autores del presente estudio no hallaron diferencias significativas de supervivencia entre los pacientes con cuadros en estadio pN2 y pN3. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los enfermos con estadios pN3 y pM1. De hecho, los individuos en estadio pN1 presentaron índices de supervivencia significativamente superiores en comparación con el resto de los pacientes con metástasis ganglionares, sin importar la versión del sistema TNM considerada. Otros autores obtuvieron resultados similares.

La comparación de los pacientes pN1–3 pM0 y pNX pM1 arrojó diferencias en términos de supervivencia relacionada en forma específica con el cáncer, según la versión de la clasificación TNM considerada. Concretamente, la diferencia entre los grupos sólo fue significativa ante la aplicación de la versión 2002. Esto también se observó al evaluar la supervivencia general. De todos modos, la cantidad de pacientes incluidos fue limitada, lo cual impide la obtención de conclusiones definitivas. Los autores consideran que los pacientes con carcinoma urotelial de vejiga que presentan una metástasis ganglionar única en la pelvis constituyen un grupo con mejor pronóstico en comparación con los pacientes con mayor compromiso ganglionar. No se observaron diferencias pronósticas entre los pacientes con metástasis en los ganglios ubicados en las regiones ílica común y paraaórtica. En consecuencia, sería más útil evaluar las metástasis como regionales o distantes. Los pacientes que presentaron estadios pT avanzados, cantidades superiores de metástasis y densidad ganglionar y que no recibieron quimioterapia periquirúrgica tuvieron un pronóstico más desfavorable. En cambio, la quimioterapia periquirúrgica se asoció con un aumento de la supervivencia a largo plazo.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores destacaron la adquisición retrospectiva de la información y la inclusión de pacientes tratados en un único centro de atención. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan corroborar los resultados obtenidos.

Conclusión

Los pacientes con carcinoma urotelial de vejiga y una única metástasis ganglionar en la pelvis presentaron una evolución significativamente más favorable en comparación con el resto de los sujetos. Tanto el estadio pT como la densidad de ganglios linfáticos y la quimioterapia periquirúrgica fueron factores con un valor pronóstico notorio. En cambio, la clasificación del estadio N de acuerdo con los criterios de la AJCC publicados en 2002 y en 2010 no tuvo un valor pronóstico significativo.

4 - Tratamiento de las Infecciones del Tracto Urinario en Mujeres Octogenarias

Robinson D, Giarenis I, Cardozo L

King's College Hospital, Londres, Reino Unido

[The Management of Urinary Tract Infections in Octogenarian Women]

Maturitas 81(3):343-347, Jul 2015

La incidencia de infecciones del tracto urinario aumenta con la edad, debido a cambios que afectan la función del tracto urinario inferior asociados con el envejecimiento, además de alteraciones en la flora del tracto genital inferior. La terapia con estrógenos vaginales locales parece ser útil para el tratamiento de mujeres con síntomas urogenitales luego de la menopausia, y podría ser eficaz para evitar infecciones urinarias inferiores recurrentes.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son cuadros clínicos frecuentes que representan 7 a 8 millones de consultas y más de 100 000 internaciones en hospitales en Estados Unidos y el 21.4% de las internaciones por infecciones en Israel. Son más frecuentes en mujeres, con una proporción de 14 a 1, en comparación con los hombres, debido a diferencias anatómicas y funcionales entre los sexos: la uretra en las mujeres es más corta y el tercio distal suele estar contaminado con bacterias de la vagina y el recto. Además, durante las relaciones sexuales suele haber ascenso de bacterias por la uretra hasta la vejiga; además, el envejecimiento se asocia con alteraciones en la micción.

El riesgo de que las mujeres sufran al menos una ITU en algún momento de su vida es de aproximadamente el 20%, y la prevalencia se relaciona con la edad, con un 1% de aumento por cada década de vida. En mujeres posmenopáusicas, el riesgo es mayor debido a la presencia de incontinencia urinaria y anal, cistoceles, mala higiene perineal y residuo posmiccional de orina. Además, existen cambios en la flora vaginal debido a la falta de estrógenos, con colonización por parte de bacilos gramnegativos que, secundariamente, provocan síntomas de tipo vejiga hiperactiva. Algunos cambios microbiológicos asociados con la vejez pueden ser revertidos mediante la terapia de reemplazo durante la menopausia.

La incidencia de ITU en ancianos es alta, en hasta el 20% en la población ambulatoria y el 50% en los individuos internados. Las ITU representan un espectro de enfermedades, desde la bacteriuria asintomática hasta la pielonefritis aguda, con compromiso del tracto inferior o superior y posibles complicaciones o no.

Patogénesis e ITU recurrente

Escherichia coli es responsable del 80% de las ITU agudas no complicadas adquiridas en la comunidad; algunos otros microorganismos relacionados en ocasiones con estas infecciones son *Klebsiella*, *Proteus* y enterococos. Las bacterias presentes en las ITU de individuos ambulatorios son diferentes de las que se observan en el ambiente hospitalario. En mujeres con infecciones persistentes o recurrentes se debe considerar, además, la presencia de microorganismos

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Urología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

como *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia trachomatis*.

Se define ITU recurrente como la aparición de tres o más episodios durante un período de 12 meses, o bien dos infecciones en 6 meses. Cuando la infección depende del mismo tipo de microorganismo, tratado previamente en forma adecuada, se denomina recidiva. La reinfección es la ITU provocada por bacterias aisladas previamente luego del tratamiento, con urocultivos negativos, o bien ITU recurrentes debidas a un segundo germen patógeno. El riesgo de recurrencia de ITU se relaciona con la edad; en un grupo de mujeres de 17 a 82 años con cistitis por *E. coli*, el 44% presentó recurrencia luego de un año, fenómeno más frecuente entre las más añosas.

Diagnóstico

Los síntomas típicos de cistitis que suelen afectar a mujeres con ITU inferiores son disuria, dolor suprapúbico, mayor frecuencia y urgencia urinaria y nocturia, y, en ocasiones, hematuria. La presencia de disuria y mayor frecuencia miccional se asocia con un 90% de probabilidad de ITU; un 30% de estas mujeres sufre, además, ITU alta, que puede asociarse con dolor abdominal y mayor sensibilidad a la palpación.

En los ancianos puede haber síntomas atípicos de ITU, como confusión, delirio y caídas; asimismo, puede haber micción incompleta por constipación crónica, lo que podría asociarse con infecciones recurrentes. Es necesario evaluar siempre la catarsis y la función sexual, y en el examen físico muchas veces no se hallan signos específicos, pero cuando las infecciones son graves, en ocasiones hay fiebre. Se sugiere llevar a cabo un examen físico pélvico para excluir residuo miccional importante, constipación, masas pelvianas, prolapso urogenital, así como el grado de atrofia urogenital.

En cuanto a los estudios complementarios, la apariencia de la orina puede ser indicativa de ITU; la orina turbia se asocia con 66.4% de especificidad y 90.4% de sensibilidad para ITU sintomática, aunque la valoración depende del observador. La microscopia de la orina tiene entre el 60% y el 100% de sensibilidad y del 49% al 100% de especificidad para predecir bacteriuria importante en mujeres. Los estudios de nitritos y leucocitos en orina también pueden ser útiles (en caso de ser negativos, la probabilidad de ITU es menor del 20%).

El urocultivo es importante para aislar el organismo causal e identificar su sensibilidad, con el fin de utilizar el antibiótico adecuado. El cultivo y el estudio de sensibilidad de los hisopados vaginales podrían estar indicados cuando hay atrofia urogenital considerable y vaginitis atrófica. En mujeres con ITU recurrentes o complicadas se debe evaluar la función renal mediante la determinación de creatinina, urea y electrolitos, además de estudiar la presencia de microorganismos atípicos en la orina.

La ecografía del tracto urinario superior es útil para descartar causas renales en estos casos, como

hidronefrosis y cálculos, y los estudios vesicales posmiccionales permiten descartar la presencia de residuo miccional; la ecografía transvaginal permite descartar masas pelvianas. Las imágenes radiológicas con urograma excretor o por tomografía computarizada en ocasiones pueden ser útiles, pero requieren la exposición a radiaciones ionizantes y, en pocos casos, afectan el tratamiento. Los estudios urodinámicos son útiles en mujeres que informan síntomas concomitantes del tracto urinario inferior; a su vez, la cistouretroscopia permite excluir lesiones intravesicales (como tumores de vejiga) y anomalías como divertículos y cálculos. La cistoscopia es fundamental en mujeres con antecedentes de infección posterior a procedimientos en el tracto urinario, con el fin de excluir la posibilidad de erosiones por la sutura en la vejiga o la uretra. En ocasiones es necesario realizar biopsias de vejiga para descartar cistitis folicular crónica o cistitis intersticial.

Tratamiento

El abordaje de las ITU está dirigido hacia el tratamiento de la infección actual y la prevención de la recurrencia. Se sugiere aconsejar a los pacientes que tomen abundantes líquidos para que el intervalo transcurrido entre las micciones sea menor y el flujo urinario, mayor, lo que ayuda a diluir y eliminar los microorganismos presentes en el tracto urinario. En ocasiones es posible administrar citrato de potasio, que mejora los síntomas al reducir el pH urinario. En los ancianos, los consejos generales sobre medidas de higiene podrían ser especialmente útiles.

En mujeres ancianas, la bacteriuria asintomática es frecuente y muchas veces no requiere tratamiento; los análisis de orina son recomendables en todas ellas para excluir hematuria microscópica, pero el tratamiento de la bacteriuria o piuria asintomática no parece ser beneficioso, dado que podría asociarse con riesgos por la selección de microorganismos resistentes o infección por colitis por *Clostridium difficile*.

El tratamiento de las ITU requiere la selección de antimicrobianos con sensibilidad adecuada y alta concentración en el tracto urinario, que además sean seguros, eficaces y se asocien con pocos efectos adversos. Idealmente deberían ser absorbidos rápidamente y no inducir resistencia bacteriana; algunos fármacos especialmente útiles para tratar las ITU son la nitrofurantoina, que tiene poco efecto sobre el intestino y la flora vaginal y es bactericida sobre los uropatógenos más frecuentes. Sin embargo, esta droga está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal.

Un fármaco bacteriostático que en ocasiones es útil para tratar las ITU es la trimetoprima. La terapia antimicrobiana debe seleccionarse según el perfil de sensibilidad del microorganismo, pero generalmente el tratamiento se inicia en forma empírica, según normativas locales que consideren la frecuencia y la resistencia de los uropatógenos presentes en ese medio, o bien se pueden utilizar directrices y recomendaciones internacionales.

El uso de estrategias cortas de tratamiento se asocia con mayor adhesión terapéutica, y presenta la ventaja de la reducción del efecto de la flora vaginal y fecal, además de la aparición de microorganismos resistentes. En una revisión se concluyó que el tratamiento con antibióticos durante tres días era similar a los esquemas de 5 a 10 días para lograr la resolución sintomática en casos con ITU no complicadas; el tratamiento prolongado se vincula con mayor eficacia para la cura bacteriológica.

El hipurato de metenamina parece ser eficaz para evitar la ITU en pacientes sin anomalías en el tracto renal, y durante años se utilizó el jugo de arándanos para prevenir y tratar estos cuadros. Se cree que este último actúa mediante la inhibición de la adhesión bacteriana al epitelio de la vejiga; sin embargo, en una revisión reciente se halló que es menos eficaz de lo que se creía previamente. Existen pruebas de que la D manosa podría ser útil para la profilaxis de la ITU, la cual parece ser tan eficaz como la nitrofurantoína. En comparación con placebo, el uso de antibióticos durante 6 a 12 meses se asocia con menores tasas de ITU, pero no se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de estas infecciones tras el abandono de la terapia.

En mujeres ancianas con ITU recurrente vinculada con las relaciones sexuales, la profilaxis poscoital es tan eficaz como la terapia continua diaria para evitar las ITU, con menos efectos adversos. Otra alternativa es la terapia autoadministrada, que depende de ofrecer a los pacientes instrucciones y materiales (como reactivos y antibióticos) para diagnosticar y tratar las ITU ellos mismos al inicio de los síntomas. Esta estrategia se recomienda en mujeres motivadas, con buena adhesión al tratamiento y buena relación con el médico.

La terapia con estrógenos se ha asociado con menor pH vaginal y reversión de los cambios microbiológicos de la vagina luego de la menopausia, y los resultados de los estudios iniciales con estrógenos orales o vaginales fueron prometedores, por lo que se llevaron a cabo estudios más grandes, aleatorizados y controlados con placebo. La incidencia de las ITU fue significativamente menor en quienes recibieron estrógenos intravaginales en comparación con placebo, y en más mujeres en el primer grupo se evitó la aparición de ITU, con menor pH vaginal y menor colonización por enterobacterias. Sin embargo, los datos sobre la eficacia de los estrógenos vía oral fueron menos contundentes: si bien en un estudio el estriol fue más eficaz que el placebo, en otra investigación no se pudo replicar este resultado. En una revisión que incluyó 3345 mujeres, los estrógenos orales fueron ineficaces (riesgo relativo [RR]: 1.08, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.88 a 1.33), pero los vaginales se asociaron con menor número de infecciones, en comparación con placebo (RR: 0.25, IC 95%: 0.13 a 0.50, en un estudio y RR: 0.64, IC 95%: 0.47 a 0.86, en el otro). Los síntomas de vaginitis atrófica secundaria a atrofia urogenital pueden ser un fenómeno concomitante en pacientes ancianas con ITU recurrentes. En un metanálisis reciente del uso de estrógenos intravaginales que incluyó 2129 mujeres,

se observó que esta terapia era superior al placebo en cuanto a eficacia sobre la atrofia del tracto urogenital, y que el tratamiento activo se asociaba con reducción de las infecciones.

Conclusiones

La incidencia de ITU aumenta con la edad y se sabe que es una causa importante de morbimortalidad; este mayor riesgo de infecciones se debe a cambios que afectan la función del tracto urinario inferior asociados con el envejecimiento, además de alteraciones en la flora del tracto genital inferior relacionadas con atrofia urogenital y vaginitis atrófica. La terapia con estrógenos vaginales locales parece ser útil para el tratamiento de mujeres con síntomas urogenitales luego de la menopausia, y podría ser eficaz para evitar ITU inferiores recurrentes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/148242

5 - Prevalencia de Síntomas del Tracto Urinario Inferior y Nivel de Calidad de Vida en Hombres y Mujeres con Dolor Pelviano Crónico

Quaghebeur J, Wyndaele J

University Hospital Antwerp, Edegem, Bélgica

[Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms and Level of Quality of Life in Men and Women with Chronic Pelvic Pain]

Scandinavian Journal of Urology 49(3):242-249, Jun 2015

Se detectó una importante variedad de síntomas y un impacto negativo sobre la calidad de vida en los hombres y mujeres con síndrome de dolor pelviano crónico. No se encontraron diferencias significativas en los síntomas urinarios entre los sexos, pero las mujeres tuvieron menor actividad sexual y presentaron un mayor impacto negativo del dolor sobre el nivel de calidad de vida, en comparación con los hombres.

El síndrome de dolor pelviano crónico (SDPC) se define como el dolor pelviano persistente o episódico recurrente asociado con síntomas relacionados con el tracto urinario inferior, disfunción ginecológica, sexual o intestinal, sin una infección comprobada u otra enfermedad evidente. Según conocimiento de los autores, no se cuenta con cuestionarios específicos para evaluar todos los aspectos del SDPC y hay poca información sobre los síntomas y la calidad de vida en las personas que lo padecen; así como en las diferencias que existen entre los sexos.

Los objetivos de la presente investigación fueron describir los síntomas del SDPC en un grupo de pacientes sobre la base de los diversos cuestionarios existentes y evaluar las diferencias entre los sexos.

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Materiales y métodos

Los participantes con diagnóstico de SDPC, con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) o sin ellos, se reclutaron del departamento de urología del *University Hospital Antwerp*, Edegem, Bélgica. Sólo se incluyeron las personas con SDPC idiopático y ninguna de las mujeres presentaba dolor relacionado con la endometriosis como antecedente.

Se utilizaron los siguientes cuestionarios: *McGill Pain Questionnaire*, *Dutch Leiden/Leuven Version* (MPQ-DLV), *Pain Disability Index of Pollard* (PDI), *National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index* (NIH-CPSI), *Interstitial Cystitis Symptom and Problem Questionnaire* (ICSI) y *Pelvic Pain and Urinary/Frequency Symptom* (PUF) para evaluar los síntomas y el impacto sobre la calidad de vida del SDPC. Estos cuestionarios se seleccionaron por sus propiedades específicas para evaluar el SDPC. El cuestionario MPQ-DLV aporta información sobre las distintas características del dolor y la calidad de vida; el PDI analiza el impacto del dolor sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Los cuestionarios NIH-CPSI, ICSI y PUF se utilizan con frecuencia para evaluar los STUI y el impacto de los síntomas sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Los cuestionarios PDI, NIH-CPSI y PUF aportan datos sobre los aspectos sexuales. Todos los cuestionarios se completaron luego de que los pacientes recibiesen el diagnóstico de SDPC durante la misma consulta y en la misma secuencia. Los puntajes más altos obtenidos en los cuestionarios reflejan síntomas más graves y peor calidad de vida.

Se utilizó el programa SPSS 20 para el análisis estadístico y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En este estudio prospectivo se incluyeron 35 pacientes con SDPC (18 hombres y 17 mujeres). Hubo una buena distribución de sexo por edad y por índice de masa corporal (IMC). Sólo se registraron diferencias significativas entre los sexos en el peso y la estatura; pero no en la edad o el IMC.

Con respecto al dolor, el puntaje de malestar y dolor en el cuestionario NIH-CPSI confirmó que todos los participantes tuvieron dolor en la zona pelviana. La escala visual analógica (EVA) del MPQ-DLV mostró una desviación estándar amplia para todas las mediciones, lo que indica una gran variabilidad en el dolor.

El puntaje de síntomas del cuestionario PUF demostró que el dolor se interpretó como leve en el 18% de los casos, como moderado en el 45% y como grave en el 36%. Los puntajes del cuestionario MPQ-DLV indicaron que todos los pacientes tuvieron dolor por un largo período (seis meses o más), el dolor se produjo gradualmente en la mayoría de los casos y la presentación del dolor abarcó con frecuencia

la misma zona, pero irradió a otras áreas. El dolor se presentó en episodios o fue constante, con igual grado. El cuestionario NIH-CPSI confirmó la presencia de dolor genitourinario en la última semana en por lo menos una de las áreas indicadas y en el grupo con dolor en una de esas zonas ($n = 31$), el 80% informó dolor en áreas combinadas. El cuestionario PUF, mostró que en el 91% de los casos el dolor se relacionó con la vejiga o se presentó en el área pelviana (vagina, abdomen inferior, uretra, perineo, testículos o escroto).

En cuanto a los síntomas urinarios, los puntajes en los cuestionarios NIH-CPSI, ICSI y PUF mostraron síntomas urinarios en la mayoría de los participantes. En el cuestionario NIH-CPSI se encontró una sensación de vaciamiento incompleto de la vejiga después de la micción. Hubo diferencias en la frecuencia urinaria según el cuestionario (NIH-CPSI, 86%; ICSI, 91%, y PUF, 68%). La presencia de urgencia urinaria se observó en el 74% de los casos con el cuestionario ICSI y en el 66% con el PUF. El puntaje de síntomas del PUF demostró que el grado de urgencia fue leve en el 24% de los pacientes, moderado en el 47% y grave en el 29%. Los cuestionarios ICSI y PUF mostraron la presencia de nocturia (83% y 66%, respectivamente). El dolor o el ardor durante la micción se demostró en el 32% de los casos según el cuestionario NIH-CPSI y en el 54% en el ICSI.

En cuanto a los síntomas sexuales, se documentaron restricciones sexuales en el 83% de los participantes en el cuestionario PDI; mientras que según el NIH-CPSI, el 45% presentó dolor o malestar durante o después del clímax sexual (eyaculación). El 73% de los participantes tuvo dolor o síntomas relacionados con las relaciones sexuales según los puntajes de síntomas del PUF y solamente el 69% fue sexualmente activo.

Los puntajes totales relacionados con la calidad de vida en los cuestionarios MPQ-DLV, PDI, NIH-CPSI y PUF mostraron un impacto sustancial de los síntomas sobre el nivel de calidad de vida. El cuestionario NIH-CPSI demostró que los síntomas tuvieron un impacto sustancial sobre la calidad de la vida diaria, mientras que el PUF señaló que el dolor fue muy molesto en el 97% de los casos, y el NIH-CPSI, que lo fue en todos.

El *Interstitial Cystitis Problem Index* (ICPI) mostró que las molestias se debieron a la frecuencia urinaria, la nocturia, la urgencia urinaria, el ardor, el dolor, el malestar o la presión en la vejiga. El cuestionario PUF demostró que la nocturia y la urgencia urinaria fueron las razones de las molestias. El 68% de las personas evitó las relaciones sexuales por el dolor, según indicó el PUF, con consecuencias sobre la calidad de vida relacionada con la vida sexual. El cuestionario MPQ-DLV mostró restricciones importantes en la actividad como consecuencia del dolor en el CPPS; mientras que el PDI demostró puntajes elevados, indicativos de discapacidad sustancial.

Por último, se compararon los síntomas en cuanto al sexo. Se encontraron puntajes más altos en las



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

mujeres con respecto a los hombres en el cuestionario MPQ-DLV, para el área vinculada con el estado de ánimo (*McGill Pain Rating Index [PRI]-affective*), el PRI-TOTAL, la EVA y la calidad de vida. Las mujeres fueron sexualmente activas en menor medida que los hombres (PUF). También, se encontró una diferencia significativa en la discapacidad en el puntaje total del PDI (PDI-T), que fue mayor en las mujeres. En cuanto a los síntomas urinarios, se encontraron resultados similares en los hombres y las mujeres; sólo hubo un puntaje significativamente mayor para las mujeres en la urgencia grave en el cuestionario PUF.

Discusión

Comentan los autores que todos los cuestionarios aplicados a un grupo de pacientes con SDPC por siete años confirmaron el malestar. En el 76% de los casos el dolor apareció gradualmente (MPQ-DLV); se presentó en zonas diferentes y pudo presentarse en un área, irradiar a otras, lo que dificulta la descripción de los pacientes. El grado de dolor también varió, pudiendo estar siempre presente en igual grado o desaparecer. El dolor se presentó de diversas formas, lo que lo hace difícil de evaluar. Se describieron diversos síntomas para el dolor relacionado con el área de la pelvis, los síntomas urinarios (frecuencia, urgencia, nocturia, dolor o ardor) o el aspecto sexual. Se registró un impacto sustancial sobre el nivel de calidad de vida y los puntajes de STUI por síntomas fueron variables. Sin embargo, a pesar de la variación en los síntomas urinarios, no se registraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo; excepto en la urgencia grave que fue significativamente superior en las mujeres.

Las mujeres tuvieron menos actividad sexual que los hombres, hecho que puede explicarse por la aparición de dolor o síntomas durante o después de las relaciones sexuales, por lo que prefieren su evitación. También, hubo diferencias entre los sexos, en el impacto del dolor sobre la calidad de vida en los cuestionarios MPQ-DLV y PDI-T. El cuestionario NIH CPSI evaluó el impacto de los síntomas en general sobre la calidad de vida, pero no mostró una diferencia entre los sexos.

En cuanto a las limitaciones se señala que los cuestionarios seleccionados para el estudio no aportan información sobre cada uno de los síntomas posibles en el SDPC. Sin embargo, al momento de realización del ensayo no se contó con un cuestionario específico que permita una evaluación completa. La utilización de cuestionarios múltiples, con muchas preguntas puede producir la pérdida de atención de los participantes y la secuencia puede interferir. Por último, puede criticarse el limitado número de participantes en relación con el número de cuestionarios.

Conclusión

Se detectó una importante variedad de síntomas y un impacto negativo sobre la calidad de vida en los hombres y mujeres con SDPC. No se encontraron

diferencias significativas en los síntomas urinarios entre los sexos, pero las mujeres tuvieron menor actividad sexual y presentaron un mayor impacto negativo del dolor sobre el nivel de calidad de vida en comparación con los hombres.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148244

6 - Búsqueda de Microorganismos en Hombres con Síndrome de Dolor Pelviano Crónico Urológico: Un Análisis Independiente de los Cultivos en el estudio MAPP Research Network

Nickel J, Stephens A, Ehrlich G y colaboradores

Queen's University, Kingston, Canadá; University of Pennsylvania, Filadelfia, EE.UU.

[Search for Microorganisms in Men with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Culture-Independent Analysis in the MAPP Research Network]

Journal of Urology 194(1):127-135, Jul 2015

La aplicación de tecnología de última generación permitió la identificación de Burkholderia cenocepacia con mayor frecuencia y, de modo significativo, en las muestras de orina de chorro inicial de los hombres con síndrome de dolor pelviano crónico urológico.

La prostatitis crónica se consideró por décadas como una enfermedad infecciosa de origen bacteriano, cuyo diagnóstico microbiológico se basaba en las técnicas de cultivo de las muestras de orina o secreciones prostáticas y su tratamiento principal eran los antibióticos. El síndrome de dolor pelviano crónico urológico (SDPCU) en los hombres comprende prostatitis crónica (PC)/síndrome de dolor pelviano crónico (SDPC) y cistitis intersticial (CI)/síndrome de dolor vesical (SDV). Este síndrome se definió por la ausencia de una infección bacteriana identificable como causa del dolor crónico y los síntomas urinarios.

La mayoría de las infecciones bacterianas crónicas se asocian casi siempre con un crecimiento que involucra la producción de biopelículas, que son resistentes a los antibióticos y difíciles de cultivar. Las biopelículas bacterianas se detectaron en personas con antecedentes de prostatitis bacteriana crónica y cultivos negativos, refractarios a los antimicrobianos, mientras que las técnicas moleculares arrojaron resultados contradictorios en cuanto a la naturaleza infecciosa del SDPCU.

En este estudio, los autores aplicaron un método de vanguardia, nuevo, independiente de los cultivos, para caracterizar la microbiota de los hombres con SDPCU y un grupo control participantes del ensayo MAPP Network EP, con el fin de detectar diferencias y analizar una posible contribución de la etiología microbiana.

Materiales y métodos

El estudio MAPP Network EP incorporó pacientes con SDPCU y un grupo control con síndromes

crónicos dolorosos de causas distintas de las urológicas (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de intestino irritable), concordantes en edad y sexo.

El presente estudio detalla la información de las personas que habían recolectado muestras de orina de chorro inicial, chorro medio y luego del masaje prostático. Se excluyeron los casos con cultivos positivos en muestras de chorro medio al inicio o dentro de las seis semanas. A partir de las muestras de orina se extrajo el ADN total y el ADN microbiano (bacteriano o fúngico) se amplificó con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los especímenes se analizaron mediante tecnología *Ibis T-5000 Universal Biosensor*, que aportó la identificación completa de las especies bacterianas y fúngicas. Esta nueva tecnología permite la identificación completa y universal de todas las especies bacterianas presentes en más del 1% al 3% del microbioma.

Se realizaron comparaciones entre los grupos en cuanto a las características demográficas y clínicas mediante la prueba de *chi* al cuadrado. Las diferencias en la composición microbiana total entre los pacientes con SDPCU y el grupo control en cuanto a la aparición de especies determinadas o a su variación taxonómica (género) se evaluaron mediante análisis de varianza y regresión logística permutacional multivariados. Todas las pruebas se realizaron a nivel de especies, género y tinción de Gram.

Los modelos se ajustaron por los potenciales factores de confusión tales como variables demográficas (raza, edad, empleo).

Resultados

Se obtuvieron muestras de orina del chorro inicial (uretral) y chorro medio (vejiga) en 110 hombres con SDPCU y 115 del grupo control; mientras que los especímenes obtenidos luego del masaje prostático se recolectaron de 67 y 62 personas, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la raza; mientras que las hubo, pero mínimas, en lo que respecta a la edad, empleo y nivel de ingresos.

Entre los hombres con SDPCU, que aportaron muestras de orina de chorro inicial y chorro medio, 86% informaron un diagnóstico previo de PC y 20% de CI; cifras similares se observaron en los que contaron con recolección de los tres tipos de especímenes. Todos los participantes con SDPCU evaluados clínicamente cumplieron con los criterios diagnósticos de PC/SDPC, mientras que el 69% al 71.6% reunieron los criterios diagnósticos de CI/SDV.

El análisis de las muestras de orina mostró un total de 78 especies (42 géneros) en las muestras de chorro

inicial, 73 (39 géneros) en las de chorro medio y 54 especies (27 géneros) en las obtenidas luego del masaje prostático. La media (desviación estándar) del recuento de especies por persona de las muestras obtenidas de chorro inicial fue de 1.62 (1.28) en las sujetos con SDPCU y de 1.75 (1.32) en el grupo control. Las cifras respectivas para los especímenes obtenidos de chorro medio fueron de 1.38 (1.36) y 1.23 (1.15), mientras que las de las muestras recolectadas luego del masaje prostático alcanzaron a 1.33 (1.24) y 1.56 (0.97).

En general, la composición de las especies y el género difirieron significativamente entre los pacientes con SDPCU y el grupo control en las muestras obtenidas de chorro inicial ($p = 0.002$ a nivel de especies, $p = 0.004$ en cuanto al género y $p = 0.027$ en lo que respecta a la tinción de Gram). Cuando se analizaron las especies individuales, las diferencias globales se debieron a *Burkholderia cenocepacia*, *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus capitis/caprae*; sólo la primera estuvo sobrerrepresentada en el grupo de SDPCU (*odds ratio* [OR] ajustado 1.9, $p = 0.0159$).

Respecto de la tinción de Gram, también se detectó una diferencia en la composición en las muestras de chorro inicial, debida principalmente a las diferencias en la prevalencia de especies grampositivas y gramnegativas. No se detectaron diferencias significativas en la composición global o la prevalencia de especies individuales en lo referente a la tinción de Gram para los especímenes de orina obtenidos de chorro medio o luego del masaje prostático. Solamente una especie y dos géneros se encontraron en más de diez hombres; mientras que no se detectaron especies o géneros de hongos en más de diez individuos. Al respecto, las diferencias entre el grupo de SDPCU y los controles no fueron significativas, lo cual indica que los microorganismos no contribuyen sustancialmente a la fisiopatología del SDPCU.

Se aislaron bacterias uropatógenas en el 8.7% de los hombres del grupo control y en el 5.5% de aquellos con SDPCU en las muestras de chorro inicial; mientras que las cifras respectivas en las muestras de chorro medio y las obtenidas luego del masaje prostático fueron de 5.2% y 11.8% y de 6.5% y 4.5%. No obstante, sólo se detectaron cinco uropatógenos en las muestras de orina recolectadas luego del masaje prostático entre los participantes que aportaron los tres tipos de especímenes, de los cuales tres (4.8%) se encontraron en el grupo control y dos (3%) en el grupo de SDPCU.

Discusión

Recuerdan los autores que las primeras técnicas diagnósticas moleculares utilizadas para detectar la presencia de microorganismos en pacientes con cultivos de orina negativos y diagnóstico de PC/SDPC arrojaron resultados contradictorios. La metodología empleada en la presente investigación,



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

la tecnología *Ibis T-5000 Universal Biosensor*, utiliza PCR acoplada a espectrometría de masa de tiempo de vuelo (*time-of-flight*) con ionización por electrodispersión (*electrospray*) y una base de datos relacional dinámica sofisticada que permite un diagnóstico definitivo a nivel de especies para todas las especies bacterianas.

El estudio *MAPP Network EP* incorporó hombres con SDPCU que cumplieron los criterios diagnósticos de PC/SDPC, aunque sólo el 86% de ellos había informado un diagnóstico de PC. El 22% de los participantes comunicó un diagnóstico de CI y el 69% cumplió con los criterios de CI/SDV. En esta cohorte de pacientes con SDPCU, analizada en la presente investigación, no pudo demostrarse una diferencia clínicamente significativa en el microbioma (microorganismos individuales o grupos de microorganismos) con respecto a un grupo control compuesto por hombres sin síntomas de SDPCU. Se detectaron diferencias específicas en el microbioma para *B. cenocepacia* (más prevalente en el chorro inicial en los hombres con SDPCU en comparación con el grupo control). En otros estudios se consideró este patógeno como posiblemente involucrado en la etiología de la PC/SDPC.

En las muestras de chorro inicial, tanto *P. acnes* como *Staphylococcus capitis/capare* estuvieron subrepresentados en los individuos con SDPCU, en comparación con los controles y, si bien la diferencia probablemente sea clínicamente insignificante, puede indicar también un cambio en el equilibrio global de las especies.

En las muestras de orina de chorro medio y las obtenidas luego del masaje prostático, no se encontraron diferencias en cuanto a especie, género o tinción de Gram. Una observación similar se describió previamente en un estudio de cohorte de casos y controles basados en cultivos tradicionales. Actualmente, en el ensayo *MAPP Network EP*, se está investigando la correlación entre la presencia de bacterias uropatógenas con los patrones de biomarcadores de inflamación como la interleuquina 6.

Entre las limitaciones principales de este estudio se destaca que, si bien no fue posible identificar alteraciones en el microbioma de las personas con dolor urológico crónico, esto no excluye la posibilidad de que la inflamación crónica y el dolor puedan persistir después de eliminado el agente microbiano. Otra limitación importante es que se evaluaron los especímenes urinarios que pueden contener biopelículas bacterianas que sólo pueden detectarse si hay dispersión o ruptura mecánica de la biopelícula.

Los datos obtenidos no son suficientes como para recomendar terapia antimicrobiana empírica para los pacientes con SDPC. La principal fortaleza de este ensayo fue la utilización de tecnología de última generación (*Ibis T-5000 Universal Biosensor*) para evaluar la microbiota urinaria combinada con la fenotipificación completa de los pacientes del estudio *MAPP Network EP*.

Conclusión

En la cohorte de hombres con SDPCU del ensayo *MAPP Network EP*, con datos microbiológicos independientes de los cultivos basales, la aplicación de tecnología de última generación permitió la identificación de *B. cenocepacia* con mayor frecuencia y, de modo significativo, en las muestras de orina de chorro inicial.

Resta la realización de más investigaciones para evaluar las asociaciones entre la microbiota y los patrones de síntomas cambiantes del SDPCU, especialmente de las muestras de orina de chorro medio y las obtenidas luego del masaje prostático.



+ Información adicional en
www.sicsalud.com/dato/resiic.php/148340

7 - Combinación de Solifenacina y Tamsulosina en Hombres con Síntomas Urinarios y Obstrucción al Flujo Vesical

Kaplan S, He W, Fakhoury A y colaboradores

European Urology 63(1):158-165, Ene 2013

Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) son frecuentes en hombres mayores de 45 años, e impactan en forma considerable sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Los bloqueantes alfa 1 son utilizados ampliamente en pacientes con STUI debidos a hiperplasia prostática benigna (HPB), pero se asocian con síntomas de retención, posiblemente por la hiperactividad del detrusor concomitante que existe en estos cuadros, o bien por obstrucción al flujo de salida vesical (OFSV). La tamsulosina es un bloqueante alfa 1 aprobado en todo el mundo para el tratamiento de STUI por HPB, en dosis de 0.4 y 0.8 mg, y existen sistemas de absorción controlada para su administración por vía oral.

La solifenacina es un fármaco antimuscarínico aprobado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, en dosis de 5 y 10 mg, dado que reduce en forma efectiva la hiperactividad del detrusor y los síntomas de retención urinaria asociados con STUI.

Si bien han surgido preocupaciones acerca de que los hombres con OFSV tratados con este fármaco sufran retención urinaria, en estudios recientes se informó que el uso de combinaciones de antimuscarínicos y bloqueantes alfa 1 es efectivo en hombres con STUI y no afecta el volumen residual posmiccional ni aumenta el riesgo de retención urinaria aguda. Se ha sugerido que esta combinación podría ser más efectiva en hombres con STUI asociados con HPB que el uso de bloqueantes alfa 1 únicamente.

El objetivo del presente estudio fue investigar la seguridad de la combinación de solifenacina y tamsulosina con absorción controlada por vía oral en hombres con STUI y OFSV.

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo en hombres mayores de 45 años con STUI y OFSV de al menos tres meses de duración, con por lo menos 8 puntos en la Escala Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS, por sus siglas en inglés), flujo urinario máximo < 12 ml/s, índice de OFSV (presión del detrusor al flujo urinario máximo [PDFUM] – 2 x flujo urinario máximo) > 20 y volumen vacío > 120 ml. Los pacientes fueron evaluados durante las primeras tres semanas y se los aleatorizó para que una vez por día recibieran 0.4 mg de tamsulosina y 6 mg de solifenacina, 0.4 mg de tamsulosina y 9 mg de solifenacina o bien placebo durante 12 semanas. Se excluyeron aquellos individuos que presentaran antecedentes de retención urinaria en los 12 meses previos al estudio, antecedentes de vejiga neurogénica o prostatitis crónica u otras causas de OFSV, y a quienes recibieran

tratamiento farmacológico para HPB con antagonistas adrenérgicos alfa y extractos vegetales o inhibidores de la 5 alfa reductasa.

Se realizaron estudios de urodinamia para evaluar seguridad del tratamiento, con cistometría y medición del flujo urinario y del volumen residual posmiccional. Se evaluaron además los puntajes IPSS, la percepción del estado de la vejiga por parte de los pacientes y otras escalas de síntomas del tracto urinario inferior y calidad de vida, además del número y volumen de las micciones y los episodios de urgencia miccional y de incontinencia. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas de análisis de covarianza.

Se incluyeron en total, 222 pacientes, divididos en partes iguales en cada grupo, de los cuales 192 completaron el estudio (68 recibieron 0.4 mg de tamsulosina y 6 mg de solifenacina, 62, 0.4 y 6 mg de estos fármacos, respectivamente, y 62, placebo). El grupo completo de análisis (individuos que recibieron al menos una dosis de tratamiento y fueron evaluados por urodinamia al inicio y al final del estudio) consistió en 188 sujetos de 36 instituciones de Europa y Estados Unidos. Las características demográficas y basales fueron similares en todos los grupos de tratamiento, y al inicio del estudio los puntajes de IPSS en los tres grupos eran de 17.5 a 18.2, el número de micciones cada 24 horas, de 10.5 a 10.7, y el volumen vaciado por micción, de 165 a 175 ml.

Luego de 12 semanas, la media del cambio en la PDFUM fue significativamente menor en el grupo que recibió 0.4 mg de tamsulosina y 6 mg de solifenacina, en comparación con los valores basales ($p < 0.005$). En ambos grupos que recibieron la combinación, la media de los cambio en el flujo urinario máximo fue significativamente mayor al finalizar el tratamiento, en comparación con el inicio del estudio ($p < 0.0005$) y en comparación con placebo. Se demostró no inferioridad de las combinaciones evaluadas con respecto al grupo placebo tras 12 semanas en cuanto a la PDFUM y el flujo urinario máximo. En ambos grupos que recibieron tratamiento la media del cambio en el volumen residual posmiccional desde el inicio del estudio fue significativamente mayor en todos los momentos evaluados en la cohorte que recibió 0.4 mg de tamsulosina y 6 mg de solifenacina, o bien tras 2 y 12 semanas y al finalizar el estudio en quienes recibieron 0.4 mg y 9 mg de esos fármacos. Al final del ensayo, la media ajustada de cambio fue de 24 ml en el primer grupo y 20 ml en el segundo, en comparación con -0.5 ml en quienes recibieron placebo. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los estudios de laboratorio, electrocardiogramas y signos vitales.

La frecuencia de efectos adversos medicamentosos, que fueron de intensidad leve o moderada, fue de 32.4% y 35.1% en quienes recibieron 0.4 mg de tamsulosina y 6 o 9 mg de solifenacina, respectivamente, en comparación con 20.3% en el

grupo placebo. El efecto adverso más frecuente fue xerostomía, y sólo se observaron dos episodios de retención urinaria (uno de ellos fue considerado grave, y requirió cateterización), en un único paciente que recibía 0.4 mg de tamsulosina y 6 mg de solifenacina.

Al comparar los grupos, se detectó que había mejoría significativa entre quienes habían recibido tratamiento, en comparación con el grupo placebo, en cuanto al número de micciones en 24 horas, tras dos semanas y al finalizar el estudio, además del volumen eliminado en cada micción en las semanas 4, 8, 12 y al finalizar el tratamiento. En el grupo que recibió 0.4 mg de tamsulosina y 6 mg de solifenacina se observó mejoría significativa en cuanto al volumen vaciado por micción en la semana 2.

Las mejorías desde el inicio del tratamiento en la media ajustada del cambio en el puntaje del IPSS, en la percepción del estado de la vejiga por parte de los pacientes, en las escalas de síntomas del tracto urinario inferior y calidad de vida y en el número de episodios de urgencia o incontinencia en 24 horas no fueron estadísticamente significativas entre cualquiera de los grupos que recibieron medicación y el grupo que recibió placebo.

La combinación de tamsulosina y solifenacina, en todas las dosis evaluadas, no fue inferior al placebo al finalizar el estudio en cuanto a PDFUM o flujo urinario máximo en hombres con STUI y OFSV. Ambos grupos que recibieron tratamiento fueron similares al placebo en cuanto al índice de contractilidad de la vejiga y la eficiencia del vaciado de la vejiga, lo que indica que esta combinación no tiene efecto negativo sobre la función vesical durante la micción en individuos con obstrucción.

De acuerdo con sus autores, el presente estudio demostró que el uso de un antimuscarínico y un bloqueante alfa 1 mejora el flujo urinario máximo, en comparación con placebo, en hombres con OFSV, sin mayor riesgo de retención urinaria aguda (pese a que la media ajustada del cambio en el volumen posmiccional residual aumentó con respecto al inicio del estudio), y la combinación fue generalmente bien tolerada. En quienes recibieron el tratamiento hubo mejoría entre el inicio y el final del estudio en cuanto al volumen y al número de micciones, en comparación con placebo.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/134290

8 - Eficacia y Tolerabilidad de la Combinación de Dosis Fijas de Solifenacina y Tamsulosina en un Sistema Oral de Absorción Controlada en los Hombres con Síntomas del Tracto Urinario Inferior

van Kerrebroeck P, Chapple C, Drake M y colaboradores

European Urology (64):1003-1012, 2013

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es un trastorno progresivo que lleva al aumento de la

próstata, con la consiguiente obstrucción y la aparición de síntomas del tracto urinario inferior (STUI). Estos síntomas pueden clasificarse en tres grupos: los referidos al almacenamiento (frecuencia, urgencia, nocturia), al vaciamiento (chorro débil, intermitencia, dificultad para iniciar la micción, goteo) y los posmiccionales (vaciamiento incompleto, goteo posmiccional). La terapia de elección para los síntomas de vejiga hiperactiva son los antimuscarínicos, pero se usan poco en los hombres por la retención urinaria que provocan. Los agentes bloqueantes alfa se utilizan principalmente para los síntomas asociados con la HPB y los inhibidores de la 5-alfa reductasa, solos o combinados con los primeros, están indicados en los hombres con próstatas superiores a 40 ml.

Estos agentes son eficaces en los síntomas relacionados con el vaciamiento, mientras que su efecto es inferior en los síntomas vinculados con el almacenamiento. Las normas europeas de 2013 señalaron que los antimuscarínicos pueden utilizarse en combinación con los bloqueantes alfa ante el alivio insuficiente de los síntomas con la monoterapia. La formulación de una combinación en un único comprimido de dosis fijas de solifenacina y tamsulosina en un sistema de absorción oral controlada (OCAS), a administrarse una vez por día, demostró beneficios en los STUI de almacenamiento y vaciamiento. La combinación demostró mayores beneficios en los síntomas de almacenamiento en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS en un ensayo en fase II. La tolerabilidad fue buena y el perfil de efectos adversos fue similar al de cada fármaco por separado. El objetivo de esta investigación fue evaluar la eficacia y seguridad de la combinación en dosis fijas de solifenacina y tamsulosina OCAS, en comparación con el placebo y la monoterapia con tamsulosina OCAS, en hombres con STUI de almacenamiento y vaciamiento moderado a grave.

El NEPTUNE fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y en fase III que se realizó entre enero de 2010 y marzo de 2012, en 112 centros de 13 países. La eficacia y tolerabilidad de la combinación de solifenacina y tamsulosina OCAS se evaluó en hombres de 45 años o más con STUI de almacenamiento y vaciamiento durante 3 meses o más, en comparación con placebo y la monoterapia con tamsulosina OCAS.

Los requisitos fueron un puntaje total de 13 o más en el *International Prostate Symptom Score* (IPSS), una tasa de flujo urinario máximo (Q_{max}) de 4 a 12 ml/s, con un volumen de vaciamiento de 120 ml o más durante el flujo libre, 2 o más episodios de urgencia en 24 horas según la escala *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale* (PPIUS) de grado 3 o 4 y 8 o más micciones en 24 horas antes de la aleatorización. Se utilizaron 2 dosis de solifenacina de 6 y 9 mg. Los participantes se dividieron al azar en una relación 1:1:1 para recibir placebo, tamsulosina OCAS en dosis de 0.4 mg, combinaciones de dosis fijas de 6 mg de solifenacina más 0.4 mg de tamsulosina OCAS o

9 mg de solifenacina más 0.4 mg de tamsulosina OCAS durante 12 semanas.

Las evaluaciones se realizaron al inicio y el seguimiento se programó para las 4, 8 y 12 semanas de la fase a doble ciego. Una vez concluida esta última, a los participantes se les ofreció ingresar en una fase de extensión de dosis flexible y de tipo abierto, de 40 semanas de duración, cuyos resultados no se presentan aquí.

Los criterios principales de valoración fueron las modificaciones entre el inicio y el final del tratamiento en el IPSS total y el puntaje total de urgencia y frecuencia miccional. Los criterios secundarios de valoración fueron los cambios entre el inicio y el final en los puntajes de almacenamiento y vaciamiento del IPSS, el diario miccional y los parámetros de calidad de vida. Las variables de seguridad fueron los eventos adversos, el volumen residual posmiccional, el Q_{máx}, los signos vitales, los parámetros electrocardiográficos, el examen físico y los datos de laboratorio.

Los criterios principales de valoración se evaluaron en un modelo mixto. La población para el análisis completo incluyó a los individuos que recibieron una dosis o más de la medicación en estudio y contaron con por lo menos una evaluación con el IPSS y de los STUI al inicio y otra durante el seguimiento. El grupo por protocolo comprendió a todos los pacientes del análisis completo que no tuvieron violaciones importantes del protocolo.

Se consideró a la combinación de dosis fijas de solifenacina y tamsulosina OCAS como exitosa si demostró superioridad con respecto al placebo y no inferioridad comparada con la tamsulosina OCAS en el IPSS total, así como la superioridad con respecto a esta última para los STUI.

Se incorporaron un total de 1690 pacientes, pero se aleatorizaron 1334. La población para el análisis completo comprendió un total de 1235 individuos, la población por protocolo incluyó 1086 sujetos y la población de seguridad, 1328; de esta última interrumpieron el tratamiento 129 individuos (9.7%), principalmente debido a los efectos adversos. Aproximadamente la mitad de los participantes (55.8%) había recibido previamente tratamiento con bloqueantes alfa para los STUI o la HPB. Las características demográficas y clínicas fueron similares entre los grupos.

Se observaron mejorías significativas entre el inicio y el final del tratamiento en el IPSS total para la tamsulosina OCAS (-6.2, $p = 0.039$), la solifenacina 6 mg más tamsulosina OCAS (-7, $p < 0.001$) y la solifenacina 9 mg más tamsulosina OCAS (-6.5, $p = 0.006$), en comparación con placebo. La solifenacina 6 mg más tamsulosina OCAS no fue inferior a la monoterapia con esta última para el IPSS total ($p = 0.001$), mientras que no pudo comprobarse

la no inferioridad con la solifenacina 9 mg más tamsulosina OCAS.

Los resultados fueron similares tanto en la población para el análisis completo como para la población por protocolo. Con respecto a los STUI, se observó una mejoría significativa entre el inicio y el final del seguimiento para la tamsulosina OCAS, la solifenacina 6 mg más tamsulosina OCAS y la solifenacina 9 mg más tamsulosina OCAS, en comparación con placebo (-6.7, -8.1 y -7.6, respectivamente, $p < 0.001$). La solifenacina 6 mg más tamsulosina OCAS fue estadísticamente superior a la monoterapia con tamsulosina OCAS ($p = 0.025$), pero esto no fue así para la solifenacina 9 mg más tamsulosina OCAS ($p = 0.162$).

Con respecto a los criterios secundarios de valoración, se observaron mejorías significativas en el puntaje de almacenamiento del IPSS en los 3 grupos terapéuticos, en comparación con el placebo, así como con solifenacina 6 mg y 9 mg más tamsulosina OCAS, en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS. Hubo una tendencia hacia la mejoría en el puntaje de vaciamiento del IPSS en todos los grupos de tratamiento con respecto al placebo, pero sólo se alcanzó la significación estadística para la solifenacina 6 mg más tamsulosina OCAS.

La solifenacina 6 mg y 9 mg más tamsulosina OCAS produjo mejorías significativas en los diarios miccionales, con respecto al placebo, en la frecuencia miccional, el volumen de vaciamiento promedio y máximo por micción y los episodios de urgencia miccional. La solifenacina 6 mg más tamsulosina OCAS produjo una mejoría significativa en la media del volumen de vaciamiento y en la frecuencia miccional, en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS; mientras que la formulación de solifenacina 9 mg más tamsulosina OCAS sólo alcanzó significación estadística para el volumen de vaciamiento. Ambas formulaciones de solifenacina más tamsulosina OCAS mejoraron los parámetros de calidad de vida.

En total, 360 participantes (27%) presentaron algún efecto adverso con el tratamiento, la mayoría de los cuales no se consideraron como relacionados con la medicación en estudio. Las reacciones adversas vinculadas con la medicación fueron más frecuentes con las combinaciones de dosis fijas de solifenacina más tamsulosina OCAS que con placebo y la monoterapia con tamsulosina OCAS. Se registraron 2 fallecimientos, que no se relacionaron con el tratamiento.

En 8 pacientes se produjo retención urinaria, la cual se consideró asociada con la medicación en 7 de ellos; 5 casos requirieron cateterismo por retención urinaria aguda. Se encontró un leve aumento en el volumen residual posmiccional, tanto con las dosis de solifenacina 6 mg como 9 mg más tamsulosina OCAS, si bien no fue clínicamente relevante y no se relacionó con la retención urinaria aguda. Por el contrario, hubo un leve descenso con placebo y tamsulosina OCAS. No se produjeron modificaciones significativas en los signos vitales, los parámetros electrocardiográficos, el examen físico y los parámetros de laboratorio.



Recuerdan los autores que, dados sus diferentes mecanismos de acción, es esperable que la combinación de un antimuscarínico más un bloqueante alfa produzca mejorías sustanciales en los STUI en comparación con la monoterapia con bloqueantes alfa en los pacientes con síntomas de almacenamiento moderados a graves y síntomas referidos al vaciamiento.

En la presente investigación se confirmaron los hallazgos de un ensayo en fase II en personas con síntomas relacionados con el almacenamiento moderados a graves y síntomas referidos al vaciamiento. La solifenacina 6 mg más tamsulosina OCAS fue superior al placebo y no inferior a la monoterapia con tamsulosina OCAS en la disminución del IPSS total, mientras que fue superior a esta última en la reducción de los STUI. La dosis de 6 mg de solifenacina más tamsulosina OCAS en una combinación fija cumplió con los criterios principales y secundarios de valoración. La terapia combinada produjo una mejoría significativa en los puntajes de almacenamiento del IPSS, en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS, así como reducciones sustanciales en la frecuencia miccional, un incremento en el volumen eliminado por micción y una mejoría en los parámetros de calidad de vida. La dosis de solifenacina de 9 mg más tamsulosina OCAS provocó una mejoría significativa en los criterios de valoración en comparación con el placebo, pero no produjo beneficios adicionales con respecto a la dosis de solifenacina 6 mg. Este hecho puede explicarse por un efecto de meseta.

Se investigaron otras combinaciones de bloqueantes alfa más antimuscarínicos –como solifenacina, tolterodina y fesoteradina– administrados en comprimidos separados, más que en combinaciones de dosis fijas, en hombres con STUI, con resultados dispares.

La tolerabilidad de la combinación en dosis fijas de solifenacina más tamsulosina OCAS fue buena y la incidencia de retención urinaria aguda fue baja. Estos hallazgos son congruentes con el ensayo en fase II publicado previamente. Sin embargo, estos resultados no permiten extraer conclusiones con respecto a la incidencia de retención urinaria aguda a largo plazo con la terapia combinada.

En conclusión, la solifenacina 6 mg más tamsulosina OCAS en una combinación de dosis fijas fue bien tolerada y mejoró significativamente los síntomas relacionados con el almacenamiento y vaciamiento y los parámetros de calidad de vida, en comparación con la monoterapia con tamsulosina OCAS y el placebo, en hombres con STUI moderados a graves.

9 - Pronóstico en los Pacientes con Cáncer de Próstata con un Puntaje de Gleason 9 y 10 Comparado con Aquellos con un Puntaje de 8

Tsao C, Gray K, Oh W y colaboradores

Journal of Urology 194(1):91-97, Jul 2015

El puntaje de Gleason obtenido por biopsia constituye la herramienta más útil y simple para determinar el pronóstico en el cáncer de próstata. El sistema de estratificación de riesgo mediante el puntaje de Gleason permite clasificar a los pacientes en tres grupos: riesgo bajo (puntaje de 6), intermedio (puntaje de 7) y elevado (puntaje entre 8 y 10). Sin embargo, en el grupo de riesgo elevado, no se pueden establecer claramente las diferencias pronósticas entre la enfermedad con puntajes de Gleason 8, 9 o 10 y la mayor parte de la información proviene de estudios retrospectivos.

La hipótesis de los autores fue que los pacientes con un puntaje de Gleason de 9 a 10 tendrán un peor pronóstico y un tipo de cáncer más agresivo que aquellos con un puntaje de 8. Para probarla, se propusieron analizar las diferencias en el desenlace clínico en los pacientes con un puntaje de Gleason de 8 con respecto a aquellos con un puntaje de 9 o 10 que recibieron terapia local definitiva.

El diseño del estudio fue de observación y retrospectivo. Se utilizó la información de la base de datos institucional *Prostate Clinical Research Information System* (CRIS) del *Dana-Farber Cancer Institute* (DFCI). La población estudiada consistió en los casos con un puntaje de Gleason 8, 9 o 10 con confirmación histológica por biopsia de adenocarcinoma de próstata que recibieron tratamiento inicial definitivo (prostatectomía radical o radioterapia) para la enfermedad local con intención curativa entre enero del 2001 y diciembre de 2011. Los participantes fueron seguidos longitudinalmente para determinar la progresión de la enfermedad y la necesidad de más tratamientos.

Los criterios principales de valoración fueron la supervivencia global (lapso entre el comienzo de la terapia local y el fallecimiento), el tiempo hasta la aparición de metástasis (también medido a partir del inicio de la terapia local) y la recurrencia bioquímica. La terapia hormonal primaria se definió como la castración médica o quirúrgica para la enfermedad recurrente (recurrencia bioquímica o metástasis) después del tratamiento local inicial, mientras que se consideró terapia hormonal secundaria a la necesidad de tratamiento con un antagonista del receptor de andrógenos después de la progresión de la enfermedad con la terapia hormonal primaria.

Se utilizó un modelo de Cox multivariado para determinar la asociación entre el puntaje de Gleason y el desenlace clínico; se estimaron los *hazard ratio* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC).

Se incluyó en el análisis un total de 847 pacientes con un puntaje de Gleason de 8, 9 o 10, tratados

con radioterapia (n = 436) o prostatectomía radical con radioterapia o sin ella (n = 411). La mediana del seguimiento fue de 5.3 años. Las características iniciales, tales como edad al momento del diagnóstico, raza, estadio clínico y año en el que se produjo el diagnóstico fueron similares entre el grupo con un puntaje de Gleason de 8 y aquellos con un puntaje de 9 o 10, mientras que los niveles de antígeno prostático específico (PSA) al momento del diagnóstico fueron más elevados en el último grupo (8.9 ng/ml contra 7.3 ng/ml, $p = 0.004$) y la mayor parte de ellos tuvo enfermedad de alto grado y habían fallecido al momento del análisis (34% contra 25%, $p = 0.004$).

En comparación con los pacientes con puntaje de Gleason de 8, aquellos con puntajes entre 9 y 10 tuvieron más probabilidad de ser sometidos a radioterapia como tratamiento principal (46% contra 58%, $p = 0.001$) y recibir terapia neoadyuvante con privación de andrógenos (TPA), con quimioterapia neoadyuvante o sin ella, y menos probabilidad de recibir prostatectomía radical (42% contra 54%, $p = 0.001$). La duración de la TPA primaria y la terapia hormonal secundaria con quimioterapia subsecuente fue similar en ambos grupos. Entre los individuos que recibieron prostatectomía radical como tratamiento principal, aquellos con un puntaje de Gleason de 9 o 10 tuvieron más probabilidad de presentar compromiso ganglionar (19% contra 10%, $p = 0.045$) y un estadio T más avanzado (estadio T3 en el 74% contra el 53%) con respecto a los hombres con un puntaje de Gleason de 8.

Durante el seguimiento, 466 pacientes (55%) presentaron recurrencia bioquímica, 300 (35%) tuvieron metástasis y 248 (29%) fallecieron. Entre los fallecidos, el 25% presentó un puntaje de Gleason de 8, y el 35% un puntaje de 9 a 10. Los participantes con un puntaje de Gleason entre 9 y 10 tuvieron peor desenlace clínico que aquellos con un puntaje de 8. En efecto, las personas con un puntaje de Gleason de 9 a 10 presentaron un lapso hasta la aparición de metástasis más corto (mediana de 7 años contra 9.3 años; HR 1.41; IC 95%: 1.11 a 1.79; $p = 0.0042$) y una tendencia hacia un menor período de tiempo hasta la recurrencia bioquímica (mediana de 3.3 años contra 4.2 años; HR 1.13; IC 95%: 0.93 a 1.36) y una peor supervivencia global (mediana de 9.6 años contra 11.2 años; HR 1.28; IC 95%: 0.98 a 1.66; $p = 0.065$).

La diferencia significativa en la supervivencia global entre los grupos con puntaje de Gleason de 8 y aquellos con puntajes entre 9 y 10 se observó principalmente en los individuos sometidos a prostatectomía radical con radioterapia definitiva o sin ella pertenecientes a este último grupo (HR 1.74; IC 95%: 1.15 a 2.65) que presentaron un riesgo aumentado de mortalidad. Independientemente de los tipos de tratamientos sistémicos recibidos

(TPA neoadyuvante o adyuvante o quimioterapia), el desenlace clínico fue peor en los pacientes con un puntaje de Gleason entre 9 y 10. En el análisis multivariado, los factores asociados con una mejor supervivencia global fueron el intervalo de tiempo más corto entre el diagnóstico y la terapia local (HR 0.96; IC 95%: 0.93 a 0.98), la ausencia de TPA neoadyuvante/adyuvante con terapia local y la TPA en curso (HR 0.73; IC 95%: 0.55 a 0.96).

Recuerdan los autores que los cánceres de próstata con un puntaje de Gleason entre 8 y 10 se consideran como un factor de riesgo adverso en la mayoría de los sistemas de puntajes pronósticos. La información reciente proveniente de bases de datos grandes de prostatectomía radical y radioterapia mostró que un puntaje de Gleason entre 9 y 10 se asoció con peor desenlace clínico, en comparación con un puntaje de 8. Sin embargo, no se establecieron claramente las diferencias en la presentación clínica, la selección del tratamiento, el patrón de recurrencia y el curso de la enfermedad. Es más, persisten las controversias en cuanto el enfoque terapéutico óptimo en el cáncer de próstata de alto riesgo.

En el presente estudio, se corroboró que el cáncer de próstata con un puntaje de Gleason entre 9 y 10 tuvo peor desenlace clínico que aquellos con un puntaje de 8. Los hombres con un puntaje de Gleason entre 9 y 10 tuvieron mayor probabilidad de tener niveles más elevados de PSA y un estadio más avanzado al momento de la presentación clínica y, a pesar de múltiples modalidades terapéuticas (quimioterapia adyuvante, TPA neoadyuvante/adyuvante), la supervivencia global fue más corta; así como el lapso hasta la recurrencia bioquímica y la aparición de metástasis, en comparación con aquellos con un puntaje de 8.

La diferencia en la supervivencia global se produjo especialmente en los pacientes en los que la prostatectomía radical constituyó el tratamiento local principal y no en aquellos tratados con radioterapia. La terapia sistémica temprana con TPA y radioterapia concomitantes puede disminuir las diferencias en la supervivencia global y se cuenta con pruebas crecientes que avalan la TPA adyuvante y neoadyuvante con la radioterapia para el cáncer de próstata de alto riesgo. Los posibles factores asociados con desenlace clínico favorable en los pacientes con un puntaje de Gleason entre 8 y 10 se analizan a continuación.

El menor tiempo transcurrido hasta el diagnóstico se asoció con una mejor supervivencia global. La supervivencia global fue superior en los hombres que no recibieron TPA concurrente, hecho que puede explicarse porque la TPA con radioterapia se recomienda para los casos con características de riesgo adversas al momento de presentación. Los pacientes que permanecieron bajo TPA tuvieron una mejor supervivencia global, lo cual indica que una mayor duración de la TPA se asoció con un mejor control del cáncer de próstata de alto grado.

La principal limitación de esta investigación es su diseño de tipo retrospectivo, con el posible sesgo de selección de tratamiento.



En conclusión de los investigadores, el puntaje de Gleason representa uno de los marcadores pronósticos más importantes para el cáncer de próstata localizado. Poco se sabe acerca de los mecanismos moleculares involucrados en el fenotipo más agresivo y el mejor enfoque terapéutico. Los pacientes con cáncer de próstata con un puntaje de Gleason entre 9 y 10 tuvieron peor desenlace clínico, en comparación con aquellos con un puntaje de Gleason de 8. Es necesaria la realización de más estudios en estos grupos de enfermos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/data/resiic.php/148235

10 - Resonancia Magnética Nuclear y Fractura de Pene

Guler I, Ödev K, Killinç M y colaboradores

International Brazilian Journal of Urology 41(2):325-328, Mar 2015

La fractura de pene es una emergencia urológica poco frecuente que se define como la alteración de la túnica albugínea y el cuerpo cavernoso, casi siempre como resultado de traumatismos sobre el pene en erección, generalmente durante el coito. Otros mecanismos por los que en ocasiones aparece esta complicación son el traumatismo externo directo, el encorvamiento anormal del pene durante su manipulación y los movimientos en la cama durante las erecciones. Las alteraciones en la túnica albugínea o las lesiones de la uretra son indicaciones de reparación quirúrgica, mientras que en algunos casos las lesiones penianas pueden ser tratadas en forma conservadora.

En general, la historia clínica y el examen físico son suficientes para realizar el diagnóstico presuntivo de fractura de pene, y el papel de la resonancia magnética nuclear (RMN) se relaciona con la verificación de la integridad de la túnica albugínea. En el presente estudio se describen los hallazgos en la RMN de 15 pacientes con fractura aguda de pene y su proceso de curación.

Se incluyeron 15 hombres de 17 a 48 años (media de edad de 37) con diagnóstico presuntivo de fractura de pene, que fueron sometidos a RMN. En diez de los casos la causa fueron relaciones sexuales, mientras que cuatro fueron heridos en encorvamientos no fisiológicos del pene durante la manipulación y uno en una caída de la cama. Para llevar a cabo el estudio se colocó a los pacientes en posición supina y se adhirió el pene a la pared abdominal, con colocación de la bobina sobre éste. Se tomaron cortes axiales, coronales y sagitales, con secuencias T1 y T2 con contraste y sin éste. En todos los casos se realizó reparación quirúrgica con incisiones longitudinales; el tiempo de seguimiento fue de 3 a 72 meses.

En todos los pacientes se observaron claramente fracturas del cuerpo cavernoso como soluciones de

continuidad en la señal de baja intensidad de la túnica albugínea. Estos hallazgos fueron más claros en las secuencias T1, pero también se observaron en las T2. Las imágenes obtenidas inmediatamente tras la administración de medio de contraste revelaron realce considerable únicamente en el sitio de ruptura. En los pacientes se observó hematoma por fuera de la túnica en las secuencias T2 y, especialmente, en las T1 luego de inyectar el contraste.

Durante el seguimiento se verificó acortamiento y engrosamiento de la túnica albugínea en 10 pacientes, mientras que en dos había trastornos en la función eréctil, aunque no informaron dificultades en la micción. En todos los sujetos los hallazgos en la RMN fueron confirmados durante la cirugía.

La presentación clínica de la fractura de pene es muy típica, con informes de los pacientes de haber oído un chasquido durante el coito, seguido por dolor y detumescencia inmediata del pene, además de la aparición de edema, hematoma y deformidad del órgano.

El diagnóstico, en general, es clínico, sobre la base de la historia clínica y el examen físico, y no genera muchas dificultades. En los pacientes con hallazgos clínicos atípicos podría ser útil emplear métodos de diagnóstico por imágenes; la ecografía podría servir para diagnosticar la fractura de pene debido a que es fácil de utilizar, no invasiva, generalmente disponible y poco costosa, pero depende del operador y no se cuenta con contraste para los tejidos. Otra limitación es el deterioro de la imagen debido al edema del pene y los coágulos de sangre. La cavernosonografía podría ser adecuada para delimitar la ruptura del cuerpo cavernoso, pero es un procedimiento invasivo doloroso que podría estar relacionado con mayor hematoma y requiere radiaciones ionizantes, además de asociarse con riesgo de infecciones.

La capacidad de la RMN de obtener imágenes en varios planos y el excelente contraste de los tejidos implican que podría ser una técnica útil para diagnosticar y evaluar pacientes con fractura aguda del pene. Sin embargo, la RMN tiene algunas limitaciones, como sus mayores costos y su falta de disponibilidad generalizada. En pacientes en los que la ecografía no es concluyente se podría evaluar emplear RMN para identificar la presencia, la localización y la extensión de la lesión en la túnica, que se manifiesta como una solución de continuidad. Puesto que la túnica albugínea es una estructura con baja intensidad de señal en T1 y T2, la RMN es ideal para evaluar la integridad de esta estructura anatómica, incluso en pacientes con dolor e hinchazón graves, y cuando hay hematomas que aparecen como señales con alta intensidad en T1 y T2. Esta técnica también permite identificar lesiones asociadas en estructuras adyacentes, como el cuerpo esponjoso o la uretra, y la presencia de hematomas dentro de los cuerpos cavernosos o por fuera de la túnica, además de otras afecciones que podrían simular la fractura de pene.

Los autores concluyen que la RMN es una técnica excelente para evaluar pacientes con traumatismo

agudo del pene, puesto que permite identificar con gran precisión la integridad de la túnica albugínea, además de la extensión y la localización de las lesiones y el daño asociado en los cuerpos cavernosos o la uretra.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148237

11 - Docetaxel y Abiraterona en el Cáncer de Próstata Metastásico

Höfner T, Vallet S, Grüllich C y colaboradores

World Journal of Urology 33(6):833-839, Jun 2015

Desde hace muchos años, el docetaxel representa la principal terapia para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPMRC), pero en el último tiempo han aparecido varios compuestos que están siendo evaluados en la práctica de la oncología, como la abiraterona, que fue aprobada para el tratamiento hormonal de los cuadros refractarios a la quimioterapia, e incluso como primera línea de terapia.

Los estudios multicéntricos en los que se evaluó su uso contaban con pocos pacientes reclutados en cada institución, y se incluyeron muchos centros de varios países, por lo que la heterogeneidad de los casos en cuanto a estándares de atención, experiencia del oncólogo, técnicas de diagnóstico por imágenes, terapias previas y el uso de radioterapia o tratamiento quirúrgico fue alta.

El objetivo del presente estudio fue investigar los resultados de una muestra uniforme de pacientes, tratados en un único centro de oncología con alto volumen de casos, que recibieron docetaxel y posteriormente abiraterona en un escenario de la vida real. Se analizaron todos los pacientes con CPMRC sometidos a tratamientos de primera o segunda línea en la institución, con la secuencia de docetaxel y luego abiraterona. Se evaluaron los parámetros que pudieran predecir la respuesta a cualquier terapia, incluido el grado de Gleason al momento del diagnóstico, la respuesta a las terapias de primera línea y el nivel de antígeno prostático específico (APE) durante la administración del segundo fármaco.

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en el que se analizaron las historias clínicas de 33 pacientes con CPMRC que habían sido tratados previamente con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante, con posterior bloqueo androgénico completo. Todos los pacientes recibieron en primer lugar docetaxel tras el diagnóstico de CPMRC, con abiraterona (en dosis de 1000 mg una vez por día, además de 5 mg de prednisona) como segunda línea de tratamiento. Se inició la terapia de privación androgénica cuando se diagnosticó metástasis o recidiva bioquímica (evaluada según los valores de APE). Se calculó la supervivencia libre de

progresión (SLP) y la supervivencia global mediante curvas de Kaplan-Meier y el método de *log Rank*; se utilizó, además, la correlación de Kendall y la prueba de Mann-Whitney.

Todos los pacientes evaluados sufrieron progresión de la enfermedad tras el uso de abiraterona, por lo que se utilizaron estrategias sistémicas de tercera línea. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión bioquímica de la enfermedad tras el inicio de la primera línea de terapia y el bloqueo androgénico fue de 17 meses, mientras que la mediana de tiempo hasta la progresión bioquímica tras el bloqueo androgénico completo fue de 11 meses. La SPL entre el inicio de la privación androgénica y el diagnóstico de CPMRC fue de 32 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%: 22.3 a 41.7); la mediana de este parámetro durante el tratamiento con docetaxel fue de 9 meses (IC 95%: 3 a 21.8). Los puntajes altos de Gleason (8 a 10) al momento del diagnóstico se correlacionaron con significativamente mayor mediana de la SLP durante el tratamiento con docetaxel, en comparación con los sujetos con puntaje de 6 a 7 (14 meses, IC 95%: 6.5 a 21.5, frente a 6 meses, IC 95%: 5.4 a 6.6, $p = 0.01$). La mediana de la SLP durante la terapia con abiraterona fue de 11 meses (IC 95%: 3 a 23.3). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en quienes no resistieron la castración ni en el grupo con CPMRC en cuanto a la estratificación de la SLP según el puntaje de Gleason inicial cuando se utilizó abiraterona. La mediana de la SLP en los individuos con CPMRC que recibieron docetaxel y luego abiraterona fue de 18 meses (IC 95%: 12.9 a 23.1), mientras que la supervivencia global desde el inicio del tratamiento sistémico hasta la progresión durante el uso de abiraterona fue de 4.58 años (IC 95%: 3.9 a 5.2). Se detectó una correlación significativa entre la SLP durante el uso de docetaxel y la SLP durante el tratamiento con abiraterona ($p = 0.019$). En 12 pacientes sin reducción del APE durante este último período se observó progresión significativamente más temprana, en comparación con los 21 sujetos en los que este parámetro se redujo ($p < 0.001$). Se halló un 50% o más de reducción en el APE en el 45.4% y el 51.5% de los pacientes que recibieron docetaxel y abiraterona, respectivamente, y el 30% o más, en el 51.5% y el 57.6% de éstos, en ese orden.

Se verificó una correlación significativa negativa entre la reducción del APE durante el uso de abiraterona y la SLP durante este período ($p = 0.007$). Nueve individuos recibieron cabazitaxel tras el fracaso del docetaxel y la abiraterona. El análisis preliminar de estos pacientes indica que la mediana del tiempo de tratamiento con este fármaco antes del abandono por progresión o toxicidad fue de 6.5 meses (IC 95%: 3 a 10). La supervivencia global en el estudio completo fue de 5.59 años, entre el diagnóstico inicial y el último momento evaluado.

En los últimos años han aparecido muchas alternativas terapéuticas para tratar el CPMRC, con

el uso de sustancias nuevas que mejoran la manipulación hormonal como la abiraterona, un inhibidor de Cyp17 que ha sido aprobado como primera línea de tratamiento o como terapia posterior al docetaxel para el CPMRC. En el presente estudio se utilizó una cohorte homogénea de individuos que fueron expuestos a este último fármaco seguido de abiraterona, lo que representa una práctica clínica real. Se incluyeron 33 pacientes que habían sido tratados previamente con terapias uniformes y se confirmó que la abiraterona es altamente eficaz tras el uso de docetaxel para prolongar la SLP durante una mediana de 11 meses, el doble del tiempo informado en estudios previos. En los individuos en los que se halló respuesta del APE a la abiraterona, la reducción en este parámetro se asoció con mayor tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad. Por otro lado, los niveles mayores de APE durante el tratamiento con este fármaco se asociaron con abandono de la terapia significativamente antes debido a la progresión radiográfica del cuadro, en comparación con la reducción del APE, lo que indica que esta molécula es un factor de predicción de respuesta que podría permitir identificar en forma temprana qué pacientes no se beneficiarán con el uso de abiraterona, y poder así ofrecerles otros tratamientos disponibles.

Los puntajes altos en la escala de Gleason en el diagnóstico inicial se asociaron con significativamente mayor SLP durante el uso de docetaxel, en comparación con los puntajes de 6 a 7, por lo que éste podría representar un parámetro adecuado para seleccionar quimioterapia basada en taxanos como primera línea del tratamiento del CPMRC.

En el presente estudio se observó que, tras el diagnóstico de cáncer de próstata metastásico, es posible realizar terapia antihormonal durante un promedio de 4.5 años y, posteriormente, utilizar docetaxel y abiraterona; al finalizar la investigación, la supervivencia global era de 5.59 años y no se había registrado aún la mediana de la supervivencia global; estos resultados fueron confirmados por estudios similares. Otros fármacos que han sido aprobados recientemente son la enzalutamida y el radio 223, pero todavía se desconoce, en gran medida, el papel que tendrán en la secuencia de tratamiento. En la tercera línea de terapia, el presente estudio reveló que la mediana del tiempo de administración de cabazitaxel antes del fracaso terapéutico (por progresión radiológica o toxicidad) era de 6.5 años, pero no hay datos aún sobre el efecto de la enzalutamida tras el uso de docetaxel y abiraterona.

En una investigación reciente se halló que el efecto de la enzalutamida en este contexto sería limitado. Varios estudios están evaluando el uso de terapias combinadas, lo que haría más complejo aún el esquema de tratamiento debido a la gran disponibilidad de fármacos para tratar el cáncer de próstata; es posible que se observe sinergia entre los distintos compuestos o bien el pretratamiento

contribuya con el fracaso de las terapias posteriores debido a la aparición de resistencia. Una limitación importante del presente estudio fue su diseño observacional retrospectivo, pero es útil debido a que el tratamiento que recibió la población fue uniforme y representa la práctica diaria.

Los autores concluyen que el cáncer de próstata metastásico representa cada vez más una enfermedad crónica y tratable, puesto que la estrategia de tratamiento secuencial con terapia antihormonal seguida por bloqueo androgénico completo, quimioterapia con docetaxel y uso posterior de abiraterona se asocia con más de 5 años de supervivencia entre el inicio de la administración de análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante y la progresión de la enfermedad tras el uso de abiraterona. Los puntajes altos en la escala de Gleason parecen predecir la respuesta al docetaxel y la SLP durante el uso de este fármaco se correlaciona con la duración de la respuesta durante el tratamiento con abiraterona. La reducción en los niveles de APE es indicativa de mejor respuesta a la abiraterona.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/148241



+ Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Urología 7 (2016) 28

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional.....
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....
 desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por 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), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	El acortamiento de los períodos de abstinencia...	● Dr. J. Gosálvez, Departamento de Biología, Unidad de Genética, Universidad Autónoma de Madrid, Darwin s/n, 28049, Madrid, España
1	Eficacia y Seguridad de la Solifenacina...	● Dr. P. van Kerrebroeck. Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Países Bajos
2	Factores Predictivos de Recuperación...	● Dr. J. R. Palisaar. Department of Urology, Marienhospital Herne Ruhr-University Bochum, 44627, Bochum, Alemania
3	Factores Pronósticos Clínicos de Supervivencia...	● Dr. T. Horn. Department of Urology, Klinikum Rechts der Isar Technische Universität München, Munich, Alemania
4	Tratamiento de las Infecciones del Tracto...	● Dr. D. Robinson. Department of Urogynaecology, Kings College Hospital, Londres, Reino Unido
5	Prevalencia de Síntomas del Tracto Urinario...	● Dr. J. Quaghebeur. University Hospital Antwerp Department of Urology, Edegem, Bélgica
6	Búsqueda de Microorganismos en Hombres...	● Dr. J. C. Nickel. Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá
7	Combinación de Solifenacina y Tamsulosina...	● Dr. S. A. Kaplan. New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center Weill Medical College of Cornell University, Nueva York, EE.UU.
8	Eficacia y Tolerabilidad de la Combinación...	● Dr. M. J. Drake. University of Bristol, Bristol, Reino Unido
9	Pronóstico en los Pacientes con Cáncer...	● Dr. C. K. Tsao. Division of Hematology and Medical Oncology, Tisch Cancer Institute Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE.UU.
10	Resonancia Magnética Nuclear y Fractura de Pene...	● Dr. I. Guler. Department of Radiology Konya Research and Education Hospital, Konya, Turquía
11	Docetaxel y Abiraterona en el Cáncer...	● Dr. T. Höfner. Department of Urology, National Center for Tumor Diseases (NCT), University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Alemania

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 7 (2016) 29

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál es la terapia de primera línea para los síntomas del tracto urinario inferior moderados a graves en los hombres?	A) La terapia combinada con tamsulosina más solifenacina. B) La monoterapia con tamsulosina. C) La monoterapia con solifenacina. D) La monoterapia con tolterodina.
2	¿Qué factores influyen en mayor medida sobre la calidad de vida de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical?	A) La cura del cáncer. B) La continencia urinaria. C) A y B son correctas. D) Ninguna es correcta.
3	¿Qué factores tienen un valor pronóstico notorio en pacientes con carcinoma urotelial de vejiga?	A) La quimioterapia periquirúrgica. B) La densidad de ganglios linfáticos metastásicos. C) El estadio tumoral. D) Todas son correctas.
4	¿Por qué motivo las infecciones urinarias son más frecuentes en las mujeres?	A) Por diferencias en los hábitos de higiene. B) Por mayor inmunidad a bacterias en los hombres. C) Por diferencias anatómicas y funcionales entre los sexos. D) Por concentración de anticuerpos en la uretra masculina.
5	¿Cuáles son características del síndrome de dolor pelviano crónico?	A) Dolor pelviano persistente o episódico recurrente. B) Se asocia con síntomas urinarios. C) Se asocia con síntomas de disfunción ginecológica o sexual. D) Todas ellas.
6	¿Cómo se define el síndrome de dolor pelviano crónico urológico?	A) Como la ausencia de una infección bacteriana identificable como causa del dolor crónico. B) Como la presencia de una infección bacteriana identificable como causa del dolor crónico. C) La presencia de síntomas urinarios. D) A y C son correctas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La monoterapia con tamsulosina.	La monoterapia con bloqueantes alfa como la tamsulosina se considera de primera línea para los síntomas del tracto urinario inferior moderados a graves en los hombres. Los antimuscarínicos, como la solifenacina, pueden agregarse a la terapia con bloqueantes alfa para los síntomas de almacenamiento que persisten a pesar de la monoterapia con dichos agentes.	B
2	A y B son correctas.	Los factores que influyen en mayor medida sobre la calidad de vida de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical son la cura del cáncer y la continencia urinaria.	C
3	Todas son correctas.	Tanto el estadio tumoral como la densidad de ganglios linfáticos metastásicos y la quimioterapia periquirúrgica fueron factores con un valor pronóstico notorio en pacientes con carcinoma urotelial de vejiga.	D
4	Por diferencias anatómicas y funcionales entre los sexos.	Son más frecuentes en mujeres, con una proporción de 14 a 1 en comparación con los hombres, debido a diferencias anatómicas y funcionales entre los sexos: la uretra en las mujeres es más corta y el tercio distal suele estar contaminado con bacterias de la vagina y el recto.	D
5	Todas ellas.	Este síndrome se define como el dolor pelviano persistente o episódico recurrente asociado con síntomas relacionados con el tracto urinario inferior, disfunción ginecológica, sexual o intestinal, sin una infección comprobada u otra afección evidente.	D
6	A y C son correctas.	Este síndrome se definió por la ausencia de una infección bacteriana identificable como causa del dolor crónico y los síntomas urinarios.	D

OMNIC®. Cápsulas de liberación controlada. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada cápsula de liberación controlada contiene Tamsulosina 0,4 mg y excipientes. **ACCION TERAPEUTICA:** Bloqueante de receptores alfa-1, subtipo alfa-1A. **INDICACIONES:** Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia benigna de próstata. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Una cápsula por día, normalmente después del desayuno. La cápsula debe ingerirse entera sin romperla, ya que esto alteraría la liberación del principio activo. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa. **ADVERTENCIAS.** Al igual que con otros bloqueantes alfa, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento con OMNIC® lo que en casos muy raros puede llevar al desvanecimiento. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido. **PRECAUCIONES:** Antes de iniciar el tratamiento con OMNIC® se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, la determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. No ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de < 10 ml/min) por lo que deberá utilizarse con precaución. **Interacciones farmacológicas:** cimetidina, furosemida, diclofenac, warfarina y antagonistas de receptores adrenérgicos alfa. Embarazo y Lactancia: OMNIC® está destinado a pacientes masculinos únicamente. Efectos sobre la capacidad de conducir maquinarias: No se disponen de datos respecto a si OMNIC® afecta de manera adversa la capacidad para conducir u operar maquinarias. Sin embargo, en este aspecto, los pacientes deben estar concientes de que pueden sufrir mareos. **REACCIONES ADVERSAS:** Ocasionalmente mareos o vértigos, especialmente al pasar de la posición horizontal a la de sentado o parado, y eyaculación retrógrada. Menos frecuentemente, sensación de inestabilidad, cefalea, palpitaciones o reacciones de hipersensibilidad. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 cápsulas de liberación controlada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Jun-2000.

OMNIC OCAS®. Comprimidos recubiertos de liberación prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg y excipientes. **INDICACIONES:** Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados a hiperplasia benigna de próstata (HBP). **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Un comprimido al día. Se puede ingerir independientemente de las comidas. El comprimido debe ingerirse entero y no debe romperse ni masticarse. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina o a cualquiera de los excipientes. Historia de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave. **ADVERTENCIAS:** Al igual que con otros bloqueantes alfa, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento con OMNIC OCAS® lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. Ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido. **PRECAUCIONES:** Antes de iniciar el tratamiento con OMNIC OCAS® se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, la determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. No ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de < 10 ml/min) por lo que deberá utilizarse con precaución. **Interacciones farmacológicas:** cimetidina, furosemida, diclofenac, warfarina y antagonistas de receptores adrenérgicos alfa. Embarazo y Lactancia: OMNIC OCAS® está destinado a pacientes masculinos únicamente. Efectos sobre la capacidad de conducir maquinarias: No se disponen de datos respecto a si OMNIC OCAS® afecta de manera adversa la capacidad para conducir u operar maquinarias. Sin embargo, en este aspecto, los pacientes deben estar concientes de que pueden sufrir mareos. **REACCIONES ADVERSAS:** Cardíacas: palpitaciones. Gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos. Generales: astenia. Sistema nervioso: mareo, cefalea, síncope. Genitales: alteraciones de la eyaculación, priapismo. Respiratorias: rinitis. Piel y tejido subcutáneo: exantema, prurito, urticaria, angioedema. Vasculares: hipotensión postural. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2005.

MYRBETRIC®. Comprimidos de liberación prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido de liberación prolongada contiene mirabegron 25 – 50 mg. **ACCION TERAPEUTICA:** Antiespasmódico urinario. **INDICACIONES:** Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH). **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos. En la insuficiencia renal severa e insuficiencia hepática moderada la dosis diaria debe ser reducida a 25 mg. El comprimido debe tomarse con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** -Insuficiencia renal: No se recomienda su uso en la fase terminal de la enfermedad renal. En pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda reducir la dosis a 25 mg, aunque no se recomienda usar concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A en estos pacientes. -Insuficiencia hepática: No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, y moderada que reciben concomitantemente inhibidores potentes del CYP3A. -Hipertensión: No se ha evaluado Myrbetric en pacientes con hipertensión grave no controlada, por tanto no se recomienda su uso en esta población de pacientes. -Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT: Mirabegron, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos. -Pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la vejiga hiperactiva: Se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical (BOO) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, y que además toman mirabegron por lo que se recomienda administrar mirabegron con precaución en estos pacientes. **Interacciones farmacológicas:** Inhibidores potentes del CYP3A: itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Inductores del CYP3A o P-gp: disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegron. Efecto sobre sustratos CYP2D6: la potencia inhibitoria de mirabegron sobre CYP2D6 es moderada. Tener precaución con la administración concomitante con tioridazina, flecainida, propafenona, imipramina, desipramina. Efecto sobre transportadores: inhibidor débil de P-gp. Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Embarazo: debido al limitado uso de mirabegron en embarazadas, no se recomienda utilizar Myrbetric durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Lactancia: Mirabegron no debe administrarse durante la lactancia. Fertilidad: No se ha establecido el efecto de mirabegron sobre la fertilidad humana. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: nula o insignificante. **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes: Infección del tracto urinario, taquicardia. Poco frecuentes: infección vaginal, cistitis, palpitación, fibrilación auricular, dispepsia, gastritis, urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular, prurito, hinchazón de las articulaciones, prurito vulvovaginal, aumento de la presión arterial, aumento niveles GGT, AST y ALT. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2015.

VESOMNI®. Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Solifenacina 6 mg - Tamsulosina 0,4 mg, Excipientes: c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Grupo farmacoterapéutico: antagonistas del receptor adrenérgico alfa. Código ATC: G04CA53. **INDICACIONES:** Tratamiento de los síntomas de almacenamiento moderados a graves (urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional) y los síntomas de incontinencia asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB). **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Varones adultos, incluidos adultos mayores. Un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg) una vez al día por vía oral con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg). El comprimido debe tragarse entero, intacto, sin morder ni masticar. No triturar el comprimido. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Pacientes en tratamiento con hemodiálisis. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Pacientes con insuficiencia renal grave que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) 3A4, p. ej., ketoconazol. Pacientes con insuficiencia hepática moderada que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 p. ej., ketoconazol. Pacientes con trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes que presentan riesgo de estas patologías. Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Usar con precaución en: Insuficiencia renal grave. Riesgo de retención urinaria. Trastornos obstructivos gastrointestinales. Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida. Hernia de hiato/reflujo gastroesofágico o que estén recibiendo simultáneamente medicamentos (como los bisfosfonatos) que pueden causar o exacerbar la esofagitis. Neuropatía autonómica. Antes de iniciar el tratamiento con Vesomni® deben evaluarse otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se determina la presencia de una infección de las vías urinarias, se debe iniciar el tratamiento apropiado con antibióticos. Se ha observado la prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular de torsión de punta (Torsade de Pointes) en pacientes con factores de riesgo, como hipopotasemia y síndrome del intervalo QT prolongado preexistentes, que reciben tratamiento con succinato de solifenacina. Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina y tamsulosina. En ese caso, debe suspenderse Vesomni® y no debe reiniciarse. Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En dichos pacientes, debe suspenderse Vesomni®, tomarse las medidas apropiadas e iniciar la terapia que corresponda. Como con otros antagonistas del receptor adrenérgico alfa1, durante el tratamiento con tamsulosina puede presentarse una disminución de la presión arterial en casos particulares y, como consecuencia de la misma, en raras ocasiones pueden producirse síncope. El "síndrome del iris laxo intraoperatorio" (IFIS) (una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas y glaucoma en algunos pacientes que habían recibido o recibían tratamiento con clorhidrato de tamsulosina. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía. Por lo tanto, no se recomienda iniciar la terapia con Vesomni® en pacientes que tienen programado realizarse una cirugía de cataratas o glaucoma. Vesomni® debe usarse con precaución en combinación con inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 y no debe usarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, p. ej., ketoconazol, en pacientes que tienen un fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que reciben inhibidores potentes del CYP2D6, p. ej., paroxetina. **Interacciones farmacológicas:** La medicación concomitante con cualquier especialidad farmacéutica, con propiedades anticolinérgicas, puede provocar efectos terapéuticos más pronunciados y efectos no deseados. Antes de comenzar cualquier terapia con agentes anticolinérgicos, debe haber un intervalo de aproximadamente una semana desde la suspensión del tratamiento con Vesomni®. **Interacciones con inhibidores del CYP3A4 y el CYP2D6:** Usar con precaución con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir, nelfinavir e itraconazol. Vesomni® no debe administrarse, junto con inhibidores potentes del CYP3A4, a pacientes con fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que ya reciben inhibidores potentes del CYP2D6. Vesomni® debe usarse con precaución cuando se combina con inhibidores moderados del CYP3A4 como verapamilo. Vesomni® puede usarse con inhibidores leves del CYP3A4 como cimetidina y con inhibidores del CYP2D6 como la paroxetina. Como la solifenacina y la tamsulosina son metabolizadas por CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con los inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina) que pueden disminuir la concentración plasmática de la solifenacina y la tamsulosina. Otras interacciones: la solifenacina puede disminuir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida y cisaprida. Tamsulosina: la administración simultánea de otros antagonistas de receptores adrenérgicos alfa1 podría producir efectos hipotensores. El diclofenac y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea con furosemida causa un descenso de las concentraciones plasmáticas de la tamsulosina. Fertilidad: No se ha determinado el efecto de Vesomni® sobre la fertilidad. Los estudios en animales con solifenacina o tamsulosina no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario inicial. Embarazo y lactancia: El uso de Vesomni® no está indicado en mujeres. Efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareos, visión borrosa, fatiga y, en casos poco comunes, somnolencia, que pueden afectar de manera negativa la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. **REACCIONES ADVERSAS:** Vesomni® puede causar efectos anticolinérgicos indeseables generalmente de gravedad leve a moderada. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos llevados a cabo para el desarrollo de Vesomni® fueron: boca seca, seguida de estreñimiento y dispepsia (incluyendo dolor abdominal). Otros efectos indeseables comunes son mareos (incluyendo vértigo), visión borrosa, fatiga y trastorno eyaculatorio (incluyendo eyaculación retrógrada). La retención urinaria aguda (0,3%; poco común) es la reacción farmacológica adversa más grave que se ha observado durante el tratamiento con Vesomni® en estudios clínicos. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2014.

Un enfoque
diferente para la
Vejiga Hiperactiva



Myrbetric[®] mirabegron 25 / 50 mg

El primer y único agonista β_3 adrenérgico
aprobado por EMA y FDA^(*)

- Aumenta la capacidad de almacenamiento de la vejiga⁽¹⁾
- Eficacia demostrada sobre los síntomas de la vejiga hiperactiva⁽¹⁾
 - Reduce la incontinencia y la frecuencia de micción
 - Aumenta el volumen de orina eliminada por micción
- Mejora significativamente la calidad de vida^(1, 2)
- Buen perfil de seguridad y tolerabilidad⁽²⁾
- Incidencia de "boca seca" similar a placebo⁽³⁾
- Cómoda posología: 50 mg, una vez al día



PRESENTACIONES
25 / 50 mg

Por 30 comprimidos
de liberación
prolongada

1. Prospecto Myrbetric. Gador S.A. Fecha de última de revisión oct-2015 . 2.Chapple CR et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability - NeuroUrol Urodyn 2014; 33 (1): 17-30. 3. Khullar V et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 - adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol. 2013; 63 (2): 283 - 95.

(*) Al mes de agosto de 2014

ÚNICO
en Argentina



NUEVA COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON STUI/HPB

- Reduce los síntomas de urgencia y frecuencia medidos por TUF¹
- Mejora significativamente el IPSS comparado con placebo¹
- Buena tolerabilidad y baja tasa de abandono^{1, 2}
- Incidencia de RUA similar a placebo¹
- Mejora el sueño y la calidad de vida¹
- Cómoda posología: 1 comprimido por día³
- Presentación: por 30 comprimidos de liberación prolongada



Referencias: 1. Van Kerrebroeck P, et al; Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomized controlled NEPTUNE trial. Eur Urol. 2013 Dec;64(6):1003-12. 2. Drake M., et al (2012). Evaluating the long-term safety and efficacy of fixed dose combinations of solifenacin and tamsulosin OCAS[®] in male LUTS with storage and voiding symptoms: results from the NEPTUNE II study. (online) Disponible en: http://www.ics.org/Abstracts/Publish/134/000446_poster.pdf (13 de marzo de 2015). 3. Prospecto Vesomni. Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Oct-2014.

STUI: Síntomas de Tracto Urinario Inferior / HPB: Hiperplasia Prostática Benigna / TUF¹: Score Total de Urgencia y Frecuencia / IPSS: Score Internacional de Síntomas Prostáticos RUA: Retención Urinaria Aguda.