

Colección
Trabajos Distinguidos
Urología
 Serie

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

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Endometriosis ureteral
Viktoria Varvara Palla, SIIC 4

B - Ejercicios de entrenamiento para la incontinencia urinaria por estrés leve en las mujeres
Dalia M. Kamel, SIIC 7

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - ¿El Ultrasonido Renal y Vesical Podría Reemplazar al Urograma por Tomografía Computarizada en Pacientes con Hematuria Microscópica?
an W, Sarpong R, Kelly J y col.
The Journal of Urology 200(5):973-980, Nov 2018 9

2 - Las Cicatrices Vaginales Pueden Causar Incontinencia Urinaria Masiva: Revisión del Síndrome de la Vagina Anclada y de la Teoría Integral
Williams G, Browning A, Petros P
BJU International 122(4):532-534, Oct 2018 11

3 - Dilatación Prenatal de las Vías Urinarias
Balthazar A, Herndon A
Urologic Clinics of North America 45(4):641-657, Nov 2018 12

4 - Prostatectomía Radical o Vigilancia Activa en el Cáncer de Próstata. Seguimiento de 29 años
Bill Axelson A, Holmberg L, Johansson J y col.
New England Journal of Medicine 379(24):2319-2329, Dic 2018 14

5 - Curva de Aprendizaje Institucional de la Biopsia de Próstata Dirigida por Resonancia Magnética por Imágenes de Ultrasonido por Fusión. Mejoras Temporales en la Detección del Cáncer Durante 4 Años
Meng X, Rosenkrantz A, Taneja S y col.
The Journal of Urology 200(5):1022-1029, Nov 2018 16

Novedades seleccionadas

6 - Precauciones Necesarias para la Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque Simultánea Bilateral
Elawdy M, El-Halwagy S, Razeq Y y col.
Urology Annals 10(4):409-412, Oct 2018 20

7 - Tratamiento Focalizado en Pacientes con Cáncer Prostático
Guillaumier S, Peters M, Ahmed H y col.
European Urology 74(4):422-429, Oct 2018 21

8 - Edad Reproductiva Avanzada, Reproducción Asistida y Reversión de la Vasectomía
Kapadia A, Anthony M, Ostrowski K y col.
Fertility and Sterility 109(6):1020-1024, Jun 2018 22

9 - Papilomavirus e Infertilidad Masculina
Boeri L, Capogrosso P, Salonia A y col.
Human Reproduction 34(2):209-217, Feb 2019 24

10 - Combinaciones de Fármacos para Enfermedades Concomitantes
Cakir S, Ozcan L, Ozbek E y col.
Aging Male (-):1-6, Nov 2018 25

Contacto directo 27

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 28



Gador en Urología

cuida a sus pacientes con VH y STUI / HPB(*)



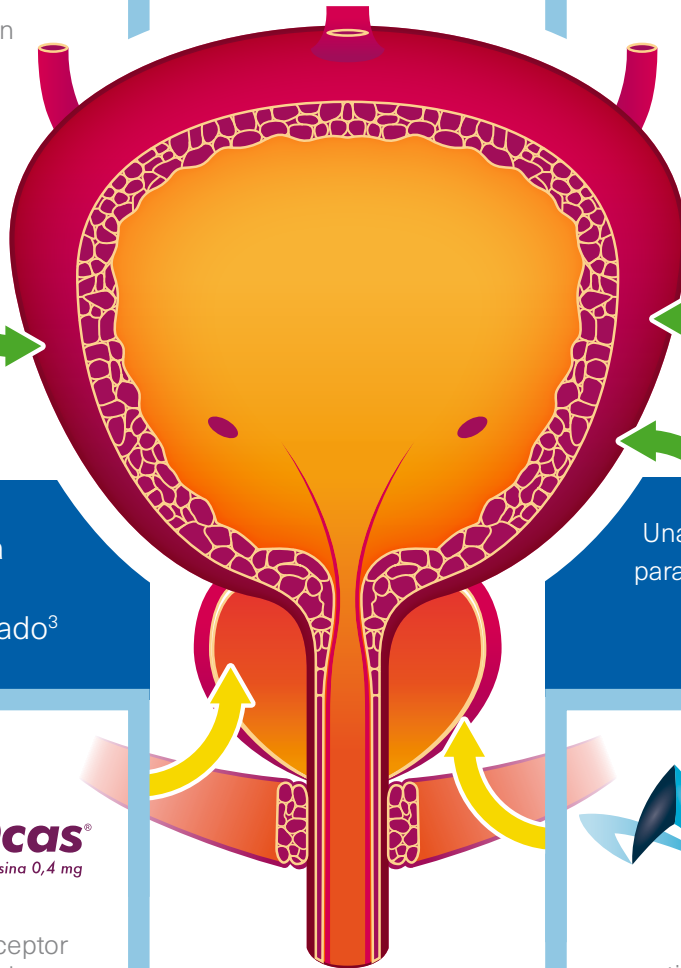
Es un antimuscarínico que inhibe la señalización en la vejiga asociada a la urgencia y a la incontinencia.¹



Dos terapias disponibles para síntomas vesicales o de almacenamiento.



Es un agonista del adrenoceptor β_3 que estimula la señalización en la vejiga asociada con la urgencia, frecuencia y el volumen.²



Monoterapia efectiva para síntomas prostáticos o de vaciado³



Es un antagonista del receptor α -1 que se dirige a los síntomas prostáticos.³



Una nueva terapia combinada para síntomas prostáticos o de vaciado y vesicales o de almacenamiento



Es una combinación del receptor α -1 y un antimuscarínico que se dirige a la vez a los síntomas prostáticos y vesicales.⁴



(*) VH= Vejiga hiperactiva. STUI= Síntomas del tracto urinario inferior. HPB= Hiperplasia prostática benigna

1. Prospecto Vesicare®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Julio-2018. 2. Prospecto Myrbetric®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Jun-2017.

3. Prospecto Omnic® Ocas, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Mayo-2018. 4. Prospecto Vesomni®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Ene-2018.

Para mayor información sobre nuestros productos visite: www.gador.com.ar



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (1429),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4702 1011
www.siic.salud.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/ Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionales 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.siic.salud.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

Dr. 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 Urologia
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
Clinically 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 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
Reproduction
Reproductive Biology and Endocrinology
Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Revista Argentina de Medicina
Revista Argentina de Urologia
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia
Revista Brasileira de Medicina
Revista Colombiana de Cirugia
Revista Cubana de Endocrinologia
Revista de Medicina Interna
Revista de Oncologia
Salud(i)Ciencia
Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinologia
Scandinavian Journal of Surgery
Scandinavian Journal of Urology and Nephrology
Trabajos Distinguidos serie Cardiologia
Trabajos Distinguidos serie Cirugia
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 - Endometriosis ureteral Ureteral endometriosis

Viktoria Varvara Palla

Department of Obstetrics and Gynecology, Schwäbisch Hall, Alemania

Georgios Karaolanis, Department of Surgery, Vascular Unit, Laiko General Hospital, Medical School of Athens, Atenas, Grecia

Ioannis Katafigiotis, Department of University Urology Clinic, Laiko Hospital, University of Athens, Atenas, Grecia

Ioannis Anastasiou, Department of University Urology Clinic, Laiko Hospital, University of Athens, Atenas, Grecia

La endometriosis se define como la presencia y el crecimiento ectópicos de tejido endometrial funcional, glándulas y estroma fuera de la cavidad uterina; los ovarios, los ligamentos uterosacros, las trompas de Falopio, el cuello uterino y el fondo de saco son las localizaciones comprometidas con mayor frecuencia. La endometriosis ureteral es una afección infrecuente, pero con incidencia creciente.

Para la presente revisión sistemática se siguieron las recomendaciones *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Se incluyeron 104 artículos, cinco estudios prospectivos y 99 ensayos retrospectivos, de los cuales 62 fueron comunicaciones de casos. Se evaluaron en total 1384 pacientes de 38.6 años en promedio, con endometriosis ureteral; se tuvieron en cuenta la edad, el lado afectado, el tipo histológico y el tratamiento.

Los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en la enfermedad no se han establecido por completo; las teorías posibles incluyen la menstruación retrógrada,^{1,2} el desarrollo primario de endometriosis en el retroperitoneo a partir de remanentes embrionarios de los conductos de Müller^{1,3} y las metástasis benignas; los factores hormonales y moleculares, el estrés oxidativo y los mecanismos neuroangiogénicos también han sido involucrados.⁴

En términos histopatológicos se reconocen dos tipos principales de endometriosis, a juzgar por el grado de infiltración de la pared ureteral: la endometriosis intrínseca y la endometriosis extrínseca.⁵

El diagnóstico de la endometriosis ureteral puede ser particularmente difícil para los médicos, ya que las enfermas afectadas refieren síntomas inespecíficos. El dolor abdominal o en los flancos, el cólico renal, la hematuria asociada con dolor en el flanco, la hematuria macroscópica cíclica, la hipertensión arterial inexplicada y la insuficiencia renal asintomática son los síntomas más específicos. Los antecedentes clínicos, la ecografía abdominal y transvaginal, la resonancia magnética (RM), la urografía por RM, la urografía intravenosa, el renograma con isótopos, la uteroscopia y la laparoscopia son algunos de los procedimientos útiles para establecer el diagnóstico.

El abordaje terapéutico consiste en la terapia conservadora o la cirugía; la elección de cada una de ellas debe realizarse de manera individualizada. La terapia hormonal, la ureteroscopia, la cirugía (ureterólisis), la resección ureteral con reconstrucción del uréter y la nefrectomía, en las pacientes con insuficiencia renal, son las diferentes opciones terapéuticas posibles. La elección depende del modo de presentación y de la función renal; el tratamiento tiene por objetivos el alivio de los síntomas, la preservación de los riñones y evitar recurrencias.

El tratamiento farmacológico incluye la medroxiprogesterona, la combinación de estrógenos y progestágenos, solo progestágenos, el danazol y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), como leuprolide y goserelina; el danazol y los agonistas de GnRH son las modalidades más utilizadas. Estos fármacos actúan mediante la supresión de la función ovárica al antagonizar la acción de la gonadotropina. El dispositivo de liberación de levonorgestrel, asociado con concentraciones locales altas de progestágenos, también puede considerarse en los casos de endometriosis pelviana y endometriosis del tabique vesicovaginal.^{6,7}

La terapia hormonal representa la estrategia preferida de tratamiento para las pacientes en edad reproductiva que desean quedar embarazadas, con seguimiento estricto con ultrasonografía cada seis meses para descartar obstrucción;⁵ para las enfermas sin fibrosis significativa, en combinación con la intervención quirúrgica apropiada,^{8,9} y en las mujeres posmenopáusicas, también con controles estrictos.¹⁰

El tratamiento farmacológico exclusivo está contraindicado en las pacientes con obstrucción ureteral e hidronefrosis. Las desventajas de la terapia hormonal consisten en la respuesta incompleta, el índice elevado de recidivas, de hasta el 55% después de interrumpido el tratamiento, y los efectos adversos, asociados con poca adhesión a la terapia.⁵ Por lo tanto, el tratamiento médico suele considerarse paliativo en los casos de endometriosis infiltrativa profunda.

El abordaje ureteroscópico es apto para los casos de endometriosis intraluminal; consiste en la ablación con láser, la dilatación con balón y la colocación de *stents*.¹¹⁻¹³

La cirugía, por laparotomía o laparoscopia, incluye la ureterólisis, la resección ureteral con reconstrucción de uréter y la nefrectomía, en los casos de insuficiencia renal. Específicamente, la ureterólisis debería considerarse en los casos de endometriosis extrínseca, con lesiones de menos de 3 cm y en ausencia de hidroureteronefrosis.^{14,15} En los casos de endometriosis intrínseca está contraindicada la ureterólisis, debido a que se asocia con índices altos de recurrencia y de nuevas estenosis ureterales (16%).

Los criterios que se aplican para indicar la resección y reconstrucción ureteral incluyen la presencia de endometriosis intrínseca, las lesiones de más de 3 cm localizadas por debajo del nivel de los vasos ilíacos y la hidroureteronefrosis.¹⁶ La anastomosis uretero-ureteral es un procedimiento posible cuando la estenosis ureteral se limita a la fosa ovárica y cuando el uréter distal puede ser preservado.¹⁷⁻²¹ Otro procedimiento consiste en la ureteroneocistostomía, la cirugía de elección en los casos en enfermedad diseminada y obstrucción ureteral cercana a la unión vesicoureteral.^{18,22-25}

Pueden emplearse los métodos Lich-Gregoire, Leadbetter-Politano y el procedimiento con enganche al psoas,²⁶⁻²⁸ ocasionalmente puede realizarse reemplazo con segmentos de intestino o colgajos vesiculares.^{29,30} Es importante que la anastomosis se efectúe sin tensión, con el propósito de reducir el riesgo posquirúrgico de recurrencia de la estenosis y de hidronefrosis.³¹

Los estudios recientes mostraron resultados bastante satisfactorios con el abordaje laparoscópico, con índices de éxito funcional de 10 sobre 10.^{32,33} Por otra parte, la laparotomía es un abordaje bien establecido. La nefrectomía está indicada en presencia de deterioro de la función renal o cuando las lesiones simulan un carcinoma urotelial.²⁷

En resumen, la endometriosis ureteral es una enfermedad infrecuente que se presenta con síntomas atípicos en mujeres en edad reproductiva. Por ende, los profesionales deben tener la capacidad de sospechar esta posibilidad, solicitar los estudios diagnósticos apropiados y planificar, de manera multidisciplinaria, el abordaje terapéutico más adecuado.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siic.salud.com

Lista de abreviaturas y siglas

PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; RM, resonancia magnética; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas.

Cómo citar este artículo

Palla VV, Karaolani G, Katafigiotis I, Anastasiou I. Endometriosis ureteral. *Trabajos Distinguidos Urología* 8(5):4-6, Abr 2019.

How to cite this article

Palla VV, Karaolani G, Katafigiotis I, Anastasiou I. *Ureteral endometriosis*. *Trabajos Distinguidos Urología* 8(5):4-6, Abr 2019.

Autoevaluación del artículo

La endometriosis ureteral es una enfermedad infrecuente, difícil de diagnosticar porque los síntomas son inespecíficos.

¿Cuáles son las indicaciones de la ureterólisis en las pacientes con endometriosis ureteral?

A, La endometriosis extrínseca; B, Las lesiones de menos de 3 cm; C, La ausencia de hidroureteronefrosis; D, La localización por encima de los vasos ilíacos; E, Todas ellas.

Verifique su respuesta en www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/158908

Bibliografía

- Hansen KA, Chalpe A, Eyster KM. Management of endometriosis-associated pain. *Clin Obstet Gynecol* 53:439-448, 2010.
- Takagi H, Matsunami K, Ichigo S, Imai A. Novel [corrected] medical management of primary bladder endometriosis with dienogest: A case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 38:184-185, 2011.
- Somigliana E, Vercellini P, Gattei U, Chopin N, Chiodo I, Chapron C, et al. Bladder endometriosis: Getting closer and closer to the unifying metastatic hypothesis. *Fertil Steril* 87:1287-1290, 2007.
- Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis. *Reprod Sci* 22:1053-1059, 2015.
- Yohannes P. Ureteral endometriosis. *J Urol* 170:20-25, 2003.

- Bohrer J, Chen CC, Falcone T. Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 90:2004.e7-9, 2008.
- Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 28:1552-1568, 2013.
- Langmade CF. Pelvic endometriosis and ureteral obstruction. *Am J Obstet Gynecol* 122:463-469, 1975.
- Zanetta G, Webb MJ, Segura JW. Ureteral endometriosis diagnosed at ureteroscopy. *Obstet Gynecol* 91:857-859, 1998.
- Susini T, Massi D, Massi GB. Ureteral obstruction due to retroperitoneal endometriosis: A conservative approach including surgery and GnRH analogs. *Gynecol Endocrinol* 10:129-131, 1996.

- Pittaway DE, Daniell JF, Maxson WS, Winfield AC, Wentz AC. Recurrence of ureteral obstruction caused by endometriosis after danazol therapy. *Am J Obstet Gynecol* 143:720-722, 1982.
- Frenna V, Santos L, Ohana E, Bailey C, Wattiez A. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: Our experience. *J Minim Invasive Gynecol* 14:169-171, 2007.
- Nezhat C, Silfen S, Nezhat F, Martin D. Surgery for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 3:385-393, 1991.
- Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 29:625-635, 2002.
- Pérez-Utrilla Pérez M, Aguilera Bazán A, Alonso Dorrego JM, Hernández A, de Francisco MG, Martín Hernández M, et al. Urinary tract endometriosis: Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Urology* 73:47-51, 2009.

16. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, Serati M, Sacco A, Mueller MD, et al. Outcome of laparoscopic ureterolysis for ureteral endometriosis. *Fertil Steril* 86:418-422, 2006.
17. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Guerrini M, Villa G, Montanari G, et al. Importance of retroperitoneal ureteric evaluation in cases of deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 15:435-439, 2008.
18. Bosev D, Nicoll LM, Bhagan L, Lemyre M, Payne CK, Gill H, et al. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: The Stanford University hospital experience with 96 consecutive cases. *J Urol* 182:2748-2752, 2009.
19. Berlanda N, Vercellini P, Carmignani L, Aimi G, Amicarelli F, Fedele L, et al. Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet Gynecol Surv* 64:830-842, 2009.
20. Nezhat C, Nezhat F, Green B. Laparoscopic treatment of obstructed ureter due to endometriosis by resection and ureteroureterostomy: A case report. *J Urol* 148:865-868, 1992.
21. Antonelli A, Simeone C, Zani D, Sacconi T, Minini G, Canossi E, et al. Clinical aspects and surgical treatment of urinary tract endometriosis: Our experience with 31 cases. *Eur Urol* 49:1093-1097, 2006.
22. Gran JT, Gaarder PI, Husby G, Thorsby E. IgG heavy chain (Gm) allotypes in rheumatoid arthritis and in healthy individuals seropositive for IgM-rheumatoid factor. *Scand J Rheumatol* 14:144-148, 1985.
23. Bondavalli C, Dall'Oglio B, Schiavon L, Luciano M, Guatelli S, Parma P, et al. Pathology of the gynecologic ureter: Our experience. *Arch Ital Urol Androl* 74:25-26, 2002.
24. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N, et al. Associated ovarian endometriomas a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 92:453-457, 2009.
25. Seracchioli R, Mannini D, Colombo FM, Vianello F, Reggiani A, Venturoli S, et al. Cystoscopy-assisted laparoscopic resection of extra mucosal bladder endometriosis. *J Endourol* 16:663-666, 2002.
26. Stroom SB, Franke JJ, Smith JA. Surgery of the ureter. In: Walsh PC, Retik AD, Vaughan ED Jr., editors. *Campbell's Urology*. 7th ed., Vol. 3. Philadelphia: WB Saunders; 2003. Pp. 2327.
27. Shalhav AL, Elbahnasy AM, Bercowsky E, Kovacs G, Brewer A, Maxwell KL, et al. Laparoscopic replacement of urinary tract segments using biodegradable materials in a large-animal model. *J Endourol* 13:241-244, 1999.
28. Heidenreich A, Ozgur E, Becker T, Haupt G. Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *World J Urol* 22:96-106, 2004.
29. Veale JL, Yew J, Gjertson DW, Smith CV, Singer JS, Rosenthal JT, et al. Long-term comparative outcomes between 2 common ureteroneocystostomy techniques for renal transplantation. *J Urol* 177:632-636, 2007.
30. Gözen AS, Cresswell J, Canda AE, Ganta S, Rassweiler J, Teber D, et al. Laparoscopic ureteral reimplantation: Prospective evaluation of medium-term results and current developments. *World J Urol* 28:221-226, 2010.
31. Ahn M, Loughlin KR. Psoas hitch ureteral reimplantation in adults – Analysis of a modified technique and timing of repair. *Urology* 58:184-187, 2001.
32. Riedmiller H, Becht E, Hertle L, Jacobi G, Hohenfellner R. Psoas-hitch ureteroneocystostomy: Experience with 181 cases. *Eur Urol* 10:145-150, 1984.
33. Rassweiler JJ, Gözen AS, Erdogru T, Sugiono M, Teber D. Ureteral reimplantation for management of ureteral strictures: A retrospective comparison of laparoscopic and open techniques. *Eur Urol* 51:512-522, 2007.

B - Ejercicios de entrenamiento para la incontinencia urinaria por estrés leve en las mujeres

Exercise training for mild stress urinary incontinence in females

Dalia M. Kamel

Department of Physical Therapy for Obstetrics and Gynecology, Cairo University, El Cairo, Egipto

La incontinencia urinaria por estrés (IUE) es la pérdida involuntaria de orina que ocurre luego del aumento brusco de la presión intraabdominal causado por la tos, los estornudos, la tensión, la risa u otras actividades físicas. Sin duda, la IUE representa un problema médico, social e higiénico. El trastorno se asocia con consecuencias psicosociales muy importantes no solo para las pacientes, sino también para sus familiares y las personas que les brindan asistencia, con pérdida de la autoestima, disfunción sexual, abandono de las actividades sociales, físicas y de aptitud física, las cuales pueden comprometer la salud general de las enfermas y su bienestar, y reducir su capacidad para mantener un estilo de vida independiente.

La IUE es la forma más común de incontinencia urinaria en las mujeres. Diversos factores participan en la etiología de la IUE, entre ellos los embarazos, los partos y los procedimientos quirúrgicos que ocasionan daño de los nervios de los músculos del piso pelviano. La tos crónica asociada con el tabaquismo o las enfermedades pulmonares, las infecciones persistentes del tracto urinario y la obesidad son factores adicionales involucrados en la IUE.

El entrenamiento de los músculos del piso pelviano (EMPP) representa el tratamiento de primera línea para la IUE, destinado a fortalecer los músculos debilitados perineales y del piso pelviano. Aproximadamente el 30% de las mujeres son incapaces de realizar una contracción aislada de los músculos del piso pelviano, en respuesta a la instrucción verbal o por escrito. Por lo tanto, el primer paso en el EMPP es ayudar a reconocer la función de estos músculos. El EMPP está indicado cuando la incontinencia urinaria es leve, en las pacientes clínicamente no aptas para la cirugía, en las enfermas que no desean ser operadas y en las mujeres que todavía pueden concebir. El EMPP también puede ser útil antes de la cirugía, cuando la espera para la intervención quirúrgica será prolongada. Los efectos reales del EMPP sobre los músculos vesicales y del piso pelviano no se comprenden por completo, pero es posible que exista una relación con los cambios en varias mediciones de fuerza del piso pelviano, como la fuerza del esfínter anal o del recto, o el aumento de la presión de cierre uretral, efectos que evitan la pérdida de orina. El músculo pubococcígeo es el principal músculo que merece atención en el contexto del EMPP, pero antes del entrenamiento muscular la paciente debe tomar conciencia del procedimiento que está realizando, ya que las indicaciones visuales son, por lo general, limitadas.

Habitualmente el índice de éxito del EMPP para el tratamiento de la incontinencia urinaria parece depender del tipo y el grado de la incontinencia, de las instrucciones y

el seguimiento apropiados, del interés del terapeuta, del tipo de programa de entrenamiento y del intervalo hasta la valoración de seguimiento; la adhesión de la enferma es de máxima importancia. Muchas mujeres creen que el EMPP consiste en ejercer fuerza sobre los músculos abdominales o pujar con la presión abdominal. Sin embargo, el acto de pujar puede agravar la IUE, mientras que la fuerza sobre los músculos abdominales probablemente sea beneficiosa.

Los músculos del piso pelviano no son una unidad aislada, sino que forman parte de la cápsula abdominal que rodea los órganos abdominales y pelvianos. Las estructuras que integran esta cápsula son las vértebras lumbares y los músculos multifidos, el diafragma (el cual ejerce un papel postural y en la respiración), el músculo transversal del abdomen y el complejo de los músculos del piso pelviano. Estos músculos contribuyen a mantener la postura del tronco en posición erecta y actúan de manera sinérgica. Por ende, es posible que los músculos del piso pelviano sean un componente de una unidad integrada abdomino-pelviana.

Diversos estudios analizaron la relación entre los músculos abdominales y del piso pelviano. La actividad de los músculos abdominales representa una respuesta normal a la contracción de los músculos pelvianos; la posición de la columna lumbar –en flexión, extensión o neutral– modifica la respuesta electromiográfica (EMG) en cada músculo abdominal. En flexión, se percibe una capacidad disminuida para realizar una contracción máxima de los músculos del piso pelviano, y a la palpación, la contracción del músculo pubococcígeo es menos pronunciada. Cuando la contracción abdominal isométrica específica se realiza en posición de decúbito, la actividad EMG del músculo pubococcígeo y del esfínter anal externo aumenta. Estos hallazgos avalan la teoría de que los ejercicios abdominales específicos inducen activación de los músculos del piso pelviano.

Los estudios previos demostraron que existe una relación y una respuesta automática entre los músculos específicos abdominales y los músculos del piso pelviano. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue comparar la respuesta al entrenamiento de los músculos abdominales y al EMPP para el tratamiento de la IUE leve en mujeres con obesidad. En la investigación participaron 30 mujeres obesas con IUE leve. Las pacientes fueron asignadas, de manera aleatoria, a dos grupos: el primero (n = 15) recibió entrenamiento de los músculos abdominales (E-A), con ejercitación específica de los músculos transversal del abdomen y oblicuo interno, en tanto que el segundo (n = 15)

fue sometido a ejercitación de los músculos del piso pelviano (E-P). El EMPP se dividió en tres pasos, para el músculo pubovaginal, el músculo puborrectal y el músculo pubococcígeo. Las pacientes debieron realizar modificaciones dietarias, con la incorporación de 1200 kcal por día, divididas en tres comidas principales y dos tentempiés. El tratamiento se prolongó durante 12 semanas. Las enfermas de ambos grupos fueron alentadas a continuar con su programa de entrenamiento y con las modificaciones dietarias hasta la nueva valoración, en la semana 24.

Se determinaron la presión vaginal, la presión de punto de fuga (PPF) y el cociente de la circunferencia de la cintura y la cadera antes, inmediatamente después del tratamiento y en la visita de seguimiento, luego de 12 semanas de completada la intervención. En el grupo sometido a

E-A se comprobó un aumento significativo de la presión vaginal inmediatamente después del tratamiento y en el control de seguimiento ($p < 0.01$), mientras que en el grupo de E-P no se registraron cambios significativos en esta variable. En el grupo de E-A también se observó un aumento sustancial de la PPF después de 12 semanas de tratamiento ($p = 0.008$), un fenómeno que no ocurrió en el grupo de E-P ($p = 0.030$). En el control realizado a las 24 semanas, la PPF se mantuvo significativamente distinta respecto de los registros basales, solo en el grupo de E-A ($p = 0.005$). Los resultados indican que el entrenamiento específico de los músculos abdominales durante 12 semanas se asocia con mejoría más pronunciada de la presión vaginal y de la PPF, en comparación con el entrenamiento de los músculos del piso pelviano.

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

IUE, incontinencia urinaria por estrés; EMPP, entrenamiento de los músculos del piso pelviano; EMG, electromiográfica; PPF, presión de punto de fuga.

Cómo citar este artículo

Kamel DM. Ejercicios de entrenamiento para la incontinencia urinaria por estrés leve en las mujeres. *Trabajos Distinguidos Urología* 8(5):7-8, Abr 2019.

How to cite this article

Kamel DM. Exercise training for mild stress urinary incontinence in females. *Trabajos Distinguidos Urología* 8(5):7-8, Abr 2019.

Autoevaluación del artículo

La incontinencia urinaria por estrés es la forma más común de incontinencia urinaria en las mujeres.

¿Cuál de los siguientes enunciados es correcto para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés?

A, El entrenamiento de los músculos del abdomen se asocia con mejoría pronunciada de la presión vaginal; B, El entrenamiento de los músculos del abdomen se asocia con mejoría pronunciada de la presión de punto de fuga; C, Ambos efectos; D, Las mejoras son similares a las que se logran con el entrenamiento de los músculos del piso pelviano; E, Ninguno es correcto.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/137533

Bibliografía recomendada

Berghmans L, Hendricks H, Bo K. Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: A systematic review of randomized clinical trials. *Br J Urol* 82:181-191, 1998.

Bernier F, Sims T. Management of clients with urinary disorders. In: Black JM, Hawks JH (Eds.), *Medical- surgical nursing: Clinical management for positive outcomes* (8th Ed.), St Louis, MO, Elsevier Saunders; 2009. Pp. 727-778.

Bernstien I. The pelvic floor muscle thickness in healthy and urinary incontinent women measured by reference to the effect of pelvic floor training. *J NeuroUrol Urodyn* 16:237-275, 1997.

Bo K, Hagen R, Kwarstein B, Larsen S. Pelvic floor muscle exercises for treatment of female stress urinary incontinence. Effect of two different degrees of pelvic floor muscle exercises. *NeuroUrol Urodyn* 9:489-502, 1990.

Cammu H, Blockeel C, Amy J. Who will benefit from pelvic floor muscle training for stress urinary incontinence? *Am J Obstet Gynaecol* 191(4):1152-1157, 2004.

Doughty D. Promoting continence: simple strategies with major impact. *Ostomy Wound Manage* 49:46-52, 2003.

Knight S, Layvock J, Naylor D. Evaluation of neuromuscular electrical stimulation in the treatment of genuine stress incontinence. *Physiother* 84(2):61-70, 1998.

Kohli, N. Urogynecology. In: David B, Philip S, Douglas A. *The physiologic basis of gynecology and obstetrics*, 1st ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2001. Pp. 317-319.

Markwell S, Sapsford R. Physiotherapy management of pelvic floor dysfunction. In: Sapsford R, Bullock J, Markwell S. *Women's health: A text book for physiotherapist*, 1st ed., WB Saunders Company, London; 1998. Pp. 383-407.

Patty K. Conservative treatment of urinary stress incontinence. *J. Physician and Sport Med* 96:335-345, 1996.

Reilly E, Freeman R, Waterfield M. Prevention of postpartum stress incontinence in primigravidae with increased bladder neck mobility. *BJOG* 109(1):68-76, 2002.

Richardson C, Jull G, Hodges P, Hides J. Therapeutic exercise for spinal segmental stabilization in low back pain, 1st ed., Churchill Livingstone, Edinburgh; 1999. Pp. 75-84.

Rose M, Smith J, Newman D. Behavioral management of urinary incontinence in home bound older adult. *Home Healthcare Nurse* 8:10-15, 1990.

Sapsford R, Hodges P, Richardson C, Cooper D, Markwell S, Jull G. Co-activation of the abdominal and pelvic floor muscles during voluntary exercises. *NeuroUrol Urodyn* 20:31-42, 2001.

Symonds I, Baker P, Kean L. Problem orientated obstetrics and gynecology. London: Hodder Arnold; 2002. p. 257.

Tapp A, Cardozo L, Hills B, Branick C. Who benefits from physiotherapy? *NeuroUrol Urodyn* 7:259-261, 1988.

Wong S, Fung Y, Fung M, Tang H. Biofeedback of pelvic floor muscles in the management of genuine stress incontinence in Chinese women. *Physiother* 87(12):644-648, 2001.

Trabajos Distinguidos Urología 8 (2019) 9-18

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 SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - ¿El Ultrasonido Renal y Vesical Podría Reemplazar al Urograma por Tomografía Computarizada en Pacientes con Hematuria Microscópica?

Tan WS, Sarpong R, Kelly J y colaboradores

University College London, Londres, Reino Unido

[Can Renal and Bladder Ultrasound Replace CT Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria?]

The Journal of Urology 200(5):973-980, Nov 2018

Se analizó la precisión diagnóstica del ultrasonido renal y vesical en los pacientes con hematuria microscópica con la finalidad de determinar si este estudio podría sustituir a la urografía por tomografía computarizada para la detección de tumores urológicos.

El riesgo de cáncer del tracto urinario en los pacientes con hematuria macroscópica y microscópica es del 20.4% y 5.2%, respectivamente. En los pacientes con hematuria microscópica, el cáncer más frecuente es el de vejiga (4.8% de los casos), mientras que el cáncer renal y los tumores uroteliales del tracto urinario son menos frecuentes, con una incidencia de 0.3% y 0.1%, en ese orden. Las normas vigentes difieren en términos de la estrategia diagnóstica en los pacientes con hematuria microscópica: la cistoscopia se considera el procedimiento de elección para el diagnóstico de los cánceres de vejiga, pero no existe consenso en relación con los estudios óptimos para la detección de los tumores del tracto urinario superior. Incluso, así, la urografía por tomografía computarizada (UTC) y el ultrasonido renal y vesical (URV) son los estudios por imágenes que se realizan con mayor frecuencia. Según las recomendaciones de la *American Urological Association*, la UTC es el estudio de elección en los pacientes con hematuria macroscópica y microscópica, en tanto que las normas del *National Institute for Health and Care Excellence* y del *American College of Physicians* no recomiendan un procedimiento diagnóstico en particular. Igualmente, el papel de los estudios por imágenes del tracto urinario superior en los pacientes con cáncer de vejiga de diagnóstico reciente aún no se ha determinado con exactitud.

Según los resultados de un metanálisis, la UTC se asocia con una sensibilidad del 93% y con especificidad del 99% para la detección de cánceres uroteliales del tracto urinario superior; sin embargo, el riesgo asociado con la inyección del medio de contraste siempre debe tenerse en cuenta. De hecho, se estima que el riesgo de nefropatía por medio de contraste, en los pacientes con índice de filtrado glomerular estimado de

30 a 59 ml/min/1.73 m², es decir, en aquellos de alto riesgo, es cercano al 3%, en tanto que en estos casos, la profilaxis con hidratación no es eficaz. La inyección del medio de contraste también puede inducir reacciones anafilácticas, mientras que la exposición a radiación ionizante es un factor de riesgo de carcinogénesis.

El DETECT I fue un ensayo multicéntrico y de observación realizado en pacientes con hematuria, derivados por médicos clínicos a departamentos de urología para el diagnóstico. En el presente estudio se analizó la incidencia de enfermedad en el tracto urinario superior y cáncer de vejiga en pacientes con hematuria macroscópica y microscópica, y se determinó la utilidad diagnóstica de la UTC y del URV para la detección de cánceres del tracto urinario superior; específicamente, se evaluó la utilidad del URV como alternativa a la UTC en sujetos con hematuria microscópica.

Pacientes y métodos

Entre 2016 y 2017 se reunieron pacientes con hematuria en 40 centros del Reino Unido. La hematuria macroscópica fue la referida por el paciente u observada por el profesional de atención primaria, en tanto que la hematuria microscópica se definió en presencia de \geq una cruz o más en el estudio de la orina con tiras reactivas en 2 ocasiones o más. Fueron evaluados pacientes de 18 años o más, todos sometidos a cistoscopia y estudios por imágenes del tracto urinario superior en el transcurso de las 12 semanas siguientes al reclutamiento. En un análisis *post hoc* se determinó la precisión diagnóstica de la UTC y el URV.

Se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, la ocupación, la etnia y los antecedentes de tabaquismo. En los pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer de vejiga se efectuó resección transuretral del tumor o biopsia vesical con anestesia general. El criterio estándar de referencia para el cáncer de vejiga fue la evaluación histopatológica, con la clasificación tumoral TNM de la Organización Mundial de la Salud. El riesgo de cáncer de vejiga se determinó con el sistema de clasificación propuesto por la *European Association of Urology*. El tracto urinario superior se estudió con UTC, URV o ambos.

El DETECT I tuvo un diseño de observación y la elección del estudio diagnóstico se basó en las normas de la institución. El diagnóstico de cáncer renal y de tumores uroteliales del tracto urinario superior se confirmó mediante estudio histopatológico de las muestras obtenidas en el contexto de la nefrectomía o la biopsia renal. En un escaso número de pacientes con cáncer renal se indicó vigilancia activa sin biopsia; los cálculos urinarios diagnosticados con UTC se

consideraron el parámetro estándar de referencia. Se aplicaron métodos estadísticos descriptivos; las comparaciones se efectuaron con pruebas de *chi* al cuadrado y de la *t*. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se aplicaron las recomendaciones *STrengthening the Reporting of OBservational in Epidemiology* (STROBE).

Resultados

La muestra para los análisis estuvo integrada por 3556 pacientes con una mediana de edad de 68 años (rango intercuartílico: 57 a 76). La incidencia general de cánceres del tracto urinario fue de 10% (cáncer de vejiga, 8.1%; cáncer renal, 1%; cánceres uroteliales del tracto urinario superior, 0.5%). En el 60.9% de los casos ($n = 2166$) se realizó URV, en tanto que se efectuó UTC en el 47.6% ($n = 1693$) de los pacientes. Un total de 470 pacientes (13.2%) fue sometido a los dos procedimientos.

El 2.7% ($n = 33$) de los participantes con hematuria microscópica tuvo cáncer de vejiga, el 0.4% ($n = 5$) presentó cáncer renal, en tanto que en el 4.4% ($n = 55$) se observaron cálculos renales. Ninguno presentó tumores uroteliales del tracto urinario superior. La incidencia de enfermedad del tracto urinario fue más alta en los pacientes con hematuria macroscópica: el 11% ($n = 255$) presentó cáncer de vejiga, el 1.4% ($n = 32$) tuvo cáncer renal, mientras que en el 0.8% ($n = 18$) se diagnosticaron tumores uroteliales del tracto urinario superior. En 215 pacientes (9.3%) se observaron cálculos renales.

Entre los 2166 pacientes sometidos a URV, la incidencia de cáncer renal y de cáncer urotelial del tracto urinario superior fue de 0.6% ($n = 14$) y 0.3% ($n = 7$), respectivamente; en 1692 sujetos se realizó UTC y, en ellos, la frecuencia de cáncer renal y de cáncer urotelial del tracto urinario superior fue de 2.1% ($n = 35$) y 1.1% ($n = 18$), en el mismo orden.

El URV permitió identificar 12 de los 14 cánceres renales (85.7%) y detectó erróneamente un cáncer renal como un tumor urotelial, de modo que la sensibilidad para la identificación de tumores fue de 92.9%, con un valor predictivo negativo de 99.9%. En cambio, la sensibilidad del URV para la detección de tumores uroteliales del tracto urinario superior fue baja, de solo 14.3%. En 3 pacientes se estableció el diagnóstico incorrecto de cáncer renal y un tumor urotelial del tracto urinario superior demostró ser cáncer renal en el estudio histopatológico, con una sensibilidad del 62.5% y un valor predictivo negativo del 99.9%.

Debido a que el diagnóstico presuntivo de cáncer renal o urotelial del tracto urinario superior en la UTC motivó la nefrectomía o la biopsia renal, el valor predictivo negativo del procedimiento no pudo determinarse.

El valor predictivo positivo del UTC para el diagnóstico de cáncer renal y de tumor urotelial del tracto urinario superior fue de 94.6% y 72%, respectivamente (19 casos con diagnóstico que sugería tumores uroteliales del tracto urinario se identificaron correctamente). En 3 pacientes con diagnóstico presuntivo de tumores uroteliales del tracto urinario superior se hallaron cánceres renales en el estudio histológico, de modo que el valor predictivo positivo fue del 88%. La ureteroscopia con biopsia o sin ella no confirmó la presencia de tumores en 3 casos. El rendimiento diagnóstico del URV para la identificación de los cálculos renales fue escaso, con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 34%, 97.9%, 65.4% y 92.7%, respectivamente.

El URV se asoció con sensibilidad del 50.7%, especificidad del 99.3%, valor predictivo positivo del 84.3% y valor predictivo negativo del 96.5% para la identificación de cáncer de vejiga. La UTC tuvo mejor rendimiento diagnóstico que el URV en términos de la identificación del cáncer de vejiga, con valores de 80.8%, 97%, 78.9% y 97.3%, en el mismo orden. Al descartar los estudios que no resultaron óptimos mejoró la precisión diagnóstica del URV y de la UTC para la detección de cáncer vesical.

Al considerar la confirmación histopatológica de los tumores como variable de referencia, la especificidad de la cistoscopia flexible fue de 98.3%, con un valor predictivo positivo de 84%.

Discusión

Los resultados del presente estudio indicaron que la incidencia de cáncer del tracto urinario superior en los pacientes con hematuria es baja; solo se identificaron tumores de este tipo en el 2.2% de los participantes con hematuria macroscópica y en el 0.4% de los sujetos con hematuria microscópica. En los pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer renal, el URV se asoció con una sensibilidad del 92.9%, mientras que en los casos de tumores uroteliales del tracto urinario superior (3 de 8 tumores no se diagnosticaron correctamente con este procedimiento) la sensibilidad fue muy inferior, de solo el 62.5%. Debido a que en los pacientes con hematuria microscópica no se encontraron tumores uroteliales del tracto urinario superior, se considera que el URV podría ser útil para la evaluación del tracto urológico superior en los pacientes que presentan hematuria microscópica.

La cistoscopia sigue siendo el procedimiento estándar para el diagnóstico del cáncer de vejiga, con una especificidad del 98.3% y con un valor predictivo positivo del 83.9%; los estudios convencionales por imágenes no reemplazan a la endoscopia vesical. Aunque la UTC se asocia con mayor precisión diagnóstica que el URV para la identificación del cáncer de vejiga, no puede sustituir a la cistoscopia, ya que la sensibilidad y la especificidad son solo del 83.6% y el 97%, en ese orden.

La incidencia estimada de hematuria microscópica en la población general es de 2.5%, pero aumenta a un 18% en los hombres de 70 años o más; en la

mayoría de los casos, la causa no se identifica. Los estudios previos sugirieron que la UTC es superior en eficacia al URV en la identificación de tumores uroteliales del tracto urinario superior; de hecho, el URV no es adecuado para la detección de pequeños tumores ureterales que no originan oclusión de la luz ni hidronefrosis, dando resultados falsos negativos.

El URV fue muy sensible para la detección de cáncer renal; sin embargo, en 14 pacientes los resultados fueron falsos positivos. En un estudio de rentabilidad en pacientes con hematuria microscópica, en el cual se compararon 4 estrategias diagnósticas (solo tomografía computarizada [TC], solo cistoscopia, TC más cistoscopia y cistoscopia con URV), la realización de cistoscopia y URV fue el procedimiento más favorable en términos de costos y eficacia.

La cistoscopia sigue siendo el procedimiento de elección para la detección de cáncer vesical; en los pacientes con resultados normales en el URV o el UTC es necesario realizar cistoscopia por el índice alto de hallazgos falsos negativos.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio sugirieron que la UTC puede ser reemplazada con seguridad por el URV en los pacientes con hematuria microscópica. El riesgo de tumores uroteliales en estos casos es muy bajo y el URV permite identificar cánceres del parénquima renal con alta sensibilidad. La cistoscopia sigue siendo el procedimiento diagnóstico estándar para detectar cáncer de vejiga.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159856

2 - Las Cicatrices Vaginales Pueden Causar Incontinencia Urinaria Masiva: Revisión del Síndrome de la Vagina Anclada y de la Teoría Integral

Williams G, Browning A, Petros P

Ministry of Health, Addis Ababa, Etiopía; Maternity, Arusha, Tanzania; University of New South Wales, Sídney, Australia

[The Integral Theory and its Tethered Vagina Syndrome Revisited: Vaginal Scarring May Cause Massive Urinary Incontinence]

BJU International 122(4):532-534, Oct 2018

El síndrome de la vagina anclada es una de las principales causas de incontinencia urinaria masiva, especialmente en pacientes con vaginas cicatrizales por cirugía exitosa de fístulas obstétricas. La reparación requiere un injerto de piel para restaurar la elasticidad vaginal y la reconstrucción del ligamento pubouretral.

La incontinencia urinaria total en las mujeres es común luego de la reparación exitosa de una fístula obstétrica, pero no se ha dilucidado completamente su etiología y su fisiopatología. Los centros especializados en este tipo de cirugía reportan habitualmente un 95% de éxitos en el cierre de las fístulas vesicovaginales, pero

informan también que un 55% de las pacientes queda con incontinencia.

La *Food and Drug Administration* de EE.UU. (FDA) emitió una alerta en 2011 para llamar la atención sobre los informes de dolor y de incontinencia urinaria luego de la colocación quirúrgica de mallas vaginales para el tratamiento del prolapso de órganos pelvianos. Los autores subrayan que la gran mayoría de estas mujeres no son tratadas adecuadamente porque se desconoce el mecanismo de producción de la incontinencia, que es la presencia de tejido fibroso cicatrizal en la pared vaginal anterior.

En las fístulas obstétricas cerradas quirúrgicamente, pero con incontinencia persistente, la ecografía transvaginal y los estudios urodinámicos no son siempre de ayuda para aclarar la causa de la incontinencia. El tratamiento con anticolinérgicos y con técnicas de entrenamiento vesical puede producir una mejoría parcial en algunas pacientes con inestabilidad mixta del detrusor y con incontinencia por estrés, pero en general los resultados son insuficientes. La utilización de la técnica de Martius, con la colocación de un injerto de grasa, no ha demostrado ser eficaz, lo mismo que la colocación quirúrgica de cabestrillos suburetrales.

Teoría integral de la continencia urinaria

Los autores del estudio expresaron que la teoría integral de la continencia urinaria, descrita inicialmente por Petros y Ulmsten en 1990, debe ser revisada para entender la fisiopatología de la incontinencia urinaria en mujeres con fístulas vesicovaginales obstétricas, que continúan con incontinencia luego de la colocación quirúrgica de una malla pelviana. Esta teoría, que inicialmente no recibió el crédito necesario por parte de los urólogos, evolucionó a partir de las anomalías descubiertas durante el desarrollo de la cirugía del cabestrillo mediouretral. Los vectores de fuerza de los músculos estriados de acción opuesta, que se contraen contra los ligamentos pubouretrales competentes, generan dos mecanismos distintos de cierre uretral, el primero de ellos en la uretra distal, y el segundo en el cuello vesical. Para que estos dos mecanismos puedan actuar en forma independiente, los vectores de cierre requieren una adecuada elasticidad en la zona de la vagina en contacto con el cuello uretral, conocida como "zona de elasticidad crítica" (ZEC). Si la elasticidad vaginal está comprometida en la ZEC, puede aparecer incontinencia urinaria grave incontrolable. Entre las causas de alteración de la elasticidad vaginal se incluye la inserción quirúrgica de mallas en la retrovagina para tratar un prolapso, la exéresis vaginal para efectuar una reparación con tejidos propios, la sobreelevación por el colposuspensor de Burch y, especialmente, la necrosis y posterior cicatrización que ocurre en pacientes con fístulas obstétricas.

Síndrome de la vagina anclada

La pérdida de la elasticidad vaginal por fenómenos cicatrizales posoperatorios en mujeres con fístulas obstétricas reparadas se conoce con el nombre de síndrome de la vagina anclada (SVA), y puede ser

tratado con la inserción de un injerto de piel en la pared vaginal anterior.

El mecanismo de la incontinencia urinaria en el SVA es de origen mecánico: los vectores de fuerzas dirigidas hacia atrás superan la resistencia de los vectores de fuerzas dirigidas hacia la parte anterior, y esto produce la apertura forzada de la pared uretral posterior. El síntoma clásico del SVA es la pérdida masiva e incontrolable de orina inmediatamente después de levantarse de la cama en la mañana. En los casos graves (como los que ocurren después de la reparación de una fístula obstétrica), la incontinencia es total, tanto diurna como nocturna. El tratamiento requiere la restauración quirúrgica de la elasticidad de la pared anterior de la vagina, lo que puede lograrse con un injerto de piel y con la reconstrucción simultánea del ligamento pubouretral, dado que esta estructura es inevitablemente seccionada durante la uretrolisis preliminar.


Los autores describen la técnica quirúrgica para la incontinencia secundaria a la reparación de una fístula vesicovaginal. La reparación puede efectuarse con la colocación de un colgajo de piel Singapore (un colgajo de la piel inguinal con vasculatura preservada), más una reconstrucción estándar de la uretra, más la reconstrucción del ligamento pubouretral. Hay un solo criterio para la aplicación de un injerto de malla en la vagina: una vez que la vagina ha sido completamente disecada de los huesos pubianos y de la uretra, es inspeccionada; si existe un espacio entre los dos lados de la vagina, se recurre a un colgajo de piel; cualquier aproximación forzada del tejido vaginal puede llevar a la aparición del SVA. Además, todos los órganos involucrados (vejiga, uretra, uréteres, recto) deben ser individualizados e inspeccionados para detectar lesiones, que deben ser adecuadamente reparadas. Las reparaciones deben reproducir la anatomía original del órgano. Si existe destrucción de la uretra, debe realizarse su reconstrucción, con la inserción de un tubo de músculo liso conectado con el detrusor, con la creación de una estructura similar al ligamento pubouretral a la altura de la uretra media (para evitar la incontinencia urinaria por estrés) y con la reconstrucción de la hamaca vaginal suburetral hecha con un injerto de piel.

Los autores manifiestan que la técnica quirúrgica descripta, cuando es aplicada de manera profiláctica en el momento de la reparación primaria de la fístula, puede evitar la aparición de la incontinencia. En un grupo de 52 pacientes, con una hendidura tisular promedio de 2.6 cm, se logró la curación total (100% del tiempo sin pérdida de orina) en el 66% de las pacientes, frente al 19% de una cohorte histórica reparada con la misma técnica quirúrgica, pero sin colgajo cutáneo. En el grupo secundario de 36 pacientes que permanecieron incontinentes después

de la reparación exitosa de una fístula vesicovaginal (hendidura tisular promedio: 2.2 cm), el 83% logró la continencia, en comparación con el 23% de la serie histórica sin colgajo.

Conclusión

El tejido cicatrizal en la pared vaginal anterior elimina la elasticidad crítica para el funcionamiento independiente de los dos mecanismos de cierre de la uretra femenina. El trastorno se conoce como SVA y es una causa principal no reconocida de incontinencia urinaria masiva en pacientes con vaginas cicatrizales por cirugías previas, en especial por reparaciones exitosas de fístulas obstétricas. La reparación requiere un injerto de piel para restaurar la elasticidad vaginal y la reconstrucción del ligamento pubouretral.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159859

3 - Dilatación Prenatal de las Vías Urinarias

Balthazar A, Herndon A

Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, EE.UU.

[Prenatal Urinary Tract Dilatation]

Urologic Clinics of North America 45(4):641-657, Nov 2018

La dilatación prenatal de las vías urinarias es la anomalía detectada con mayor frecuencia en la pesquisa ecográfica prenatal. La mayoría de estos pacientes tienen bajo riesgo de enfermedad urológica significativa y pueden ser controlados posnatalmente sin necesidad de estudios invasivos.

La dilatación prenatal de las vías urinarias (DPVU) es el hallazgo más frecuente de la ecografía prenatal (1%-3% de todos los embarazos). En la mayoría de los pacientes, es transitoria y no representa problemas clínicos significativos, pero en algunos casos puede reflejar una obstrucción de la vía urinaria inferior (OVUI) o la presencia de reflujo vesicoureteral (RVU). La posibilidad de separar con certeza una DPVU benigna y transitoria de un trastorno urológico permite reducir el número de pruebas diagnósticas en muchos pacientes y detectar a aquellos que requieren una evaluación ulterior.

El objetivo de esta revisión fue actualizar los conocimientos sobre la DPVU, su definición y clasificación, los sistemas de puntaje utilizados para evaluarla, la forma de estimación del riesgo y su tratamiento integral.

Definición y clasificación

Se han diseñado múltiples sistemas para clasificar la dilatación de las vías urinarias tanto prenatal como posnatal y para cuantificar su gravedad. Estos sistemas carecen muchas veces de un consenso unificador, lo que dificulta evaluar razonablemente los métodos diagnósticos, los factores pronósticos y las intervenciones terapéuticas. Para la DPVU, los sistemas

de estimación de la gravedad más utilizados son el sistema subjetivo/descriptivo (leve, moderada, grave), el diámetro anteroposterior renopélvico (DAPRP), el sistema *Society of Fetal Urology* (SFU) y el sistema de clasificación *Urinary Tract Dilatation* (UTD).

El DAPRP es una medición objetiva estandarizada, pero es dependiente del operador, sobre todo en los casos de enfermedad grave, y se relaciona con la edad gestacional del feto. No hay consenso definitivo sobre los valores discriminatorios, pero se acepta que un DAPRP > 4 mm en el segundo trimestre y > 7 mm en el tercer trimestre indican dilatación significativa.

El SFU es un sistema subjetivo de 5 puntos (0 a 4), utilizado principalmente en la hidronefrosis posnatal, que caracteriza la dilatación de la vía urinaria como grado 0 (normal, sin dilatación), grado 1 (dilatación leve), grado 2 (dilatación moderada), grado 3 (dilatación grave de la pelvis renal con parénquima renal normal) y grado 4 (dilatación grave de la pelvis renal con parénquima renal adelgazado).

El sistema de clasificación UTD fue desarrollado a partir de un amplio consenso multidisciplinario para las formas de dilatación urinaria prenatal y posnatal. La clasificación, que incorpora hallazgos no sólo intrarrenales, sino del uréter y de la vía urinaria baja (vejiga), define 2 categorías de riesgo prenatal y 3 categorías de riesgo posnatal: A1 (prenatal, bajo riesgo), A2-3 (prenatal, riesgo aumentado), P1 (posnatal, bajo riesgo), P2 (posnatal, riesgo intermedio) y P3 (posnatal, riesgo alto). El sistema UTD permite la conversión desde otros sistemas clasificatorios. Diversos estudios han mostrado una buena concordancia intraobservador e interobservador.

Diagnóstico por imágenes

La ecografía fetal es el método usado con mayor frecuencia para la pesquisa de enfermedades renales en el feto. En los Estados Unidos, se realiza típicamente durante el segundo trimestre (semana 20). En promedio, se efectúan 2 ecografías durante un embarazo de bajo riesgo y hasta 4 ecografías en uno de alto riesgo. El 3% de los embarazos pueden asociarse con anomalías de las vías urinarias fetales, casi siempre DPVU transitoria. El valor normal del DAPRP es < 4 mm a las 28 semanas, < 7 mm después de las 28 semanas y < 10 mm en el período posnatal. El hallazgo de DPVU es indicación de un examen fetal completo para descartar otros trastornos asociados.

La resonancia magnética no utiliza radiación ionizante y se considera un procedimiento no invasivo que puede ser de gran valor para complementar los hallazgos de la ecografía fetal o cuando las condiciones fetales impiden una ecografía técnicamente aceptable (posición fetal, volumen escaso del líquido amniótico, hábito corporal materno, gas intestinal materno, características de los huesos pélvicos, etc.).

Tratamiento

El primer objetivo del cuidado prenatal en las enfermedades urológicas es identificar a los pacientes que pueden ser observados con un margen aceptable

de seguridad. Las intervenciones terapéuticas rara vez son necesarias y deben reservarse para los casos en los que se sospecha compromiso pulmonar. Se informó que hasta en el 88% de los pacientes prenatales con DPVU las alteraciones se resolvieron al final de la vida intrauterina o en el período neonatal temprano. Por otro lado, el hallazgo de una DPVU bilateral grave (riñones, uréteres y vejiga), con el llamado "signo del ojo de la cerradura" y con disminución de la cantidad de líquido amniótico, indica la presencia de OVUI, que puede responder a diversas causas, entre ellas, la presencia de válvulas uretrales posteriores, de atresia uretral y del síndrome del abdomen en ciruela pasa.

El oligohidramnios lleva a hipoplasia pulmonar y puede relacionarse con insuficiencia renal posnatal. La intervención para restaurar el volumen de líquido amniótico puede tener una influencia positiva en el desarrollo prenatal de los riñones y los pulmones, pero es un recurso terapéutico controvertido cuyos beneficios a largo plazo no se han podido comprobar. Los métodos de intervención fetal incluyen la colocación percutánea de una derivación vesicoamniótica (DVA) y la endoscopia fetal o fetoscopia. Las intervenciones fetales exitosas de colocación de una DVA han sido en casos seleccionados (OVUI, oligohidramnios, edad gestacional entre 18 semanas y 24 semanas, función renal fetal preservada). La evaluación de la función renal fetal se basa en el seguimiento de marcadores de función renal en la orina fetal obtenida por aspiraciones reiteradas de la vejiga del feto.

La cistoscopia fetal ofrece la ventaja potencial de brindar beneficios similares a una DVA, pero sin depender de un elemento extraño que debe mantenerse funcionando durante todo el embarazo. La tasa de complicaciones es similar a la de la DVA, con el riesgo adicional de una fístula cutánea o rectal (10% de los procedimientos).

Ambos procedimientos son aún controvertidos debido a la limitada información disponible sobre los resultados a largo plazo y a la alta tasa de complicaciones.

Evaluación posnatal y tratamiento

En la última década se ha visto una tendencia creciente hacia un enfoque conservador en la evaluación posnatal de la DPVU y en su abordaje terapéutico. El objetivo central es diferenciar a los pacientes con DPVU transitorias y fisiológicas de los pacientes con enfermedades urológicas significativas para evitar el uso innecesario de pruebas diagnósticas costosas e invasivas. La evaluación posnatal de las DPVU incluye la ecografía (renal, vesical), la cistouretrografía miccional (CUGM), la gammagrafía renal y la urografía por resonancia magnética.

La ecografía posnatal es esencial en un recién nacido con antecedentes de DPVU, para completar la evaluación del riesgo. Se recomienda realizar el estudio a partir de las 48 horas de vida. La CUGM es una modalidad diagnóstica especialmente útil para evaluar la vejiga y para el diagnóstico de trastornos de la vía urinaria inferior como el RVU, las válvulas uretrales posteriores o el ureterocele. La *American Academy of Pediatrics* (AAP) ha

publicado recientemente un consenso para estandarizar la técnica de la CUGM en los lactantes.

La gammagrafía renal se utiliza en los niños con dilatación persistente de las vías urinarias para identificar una obstrucción y para evaluar la función renal diferencial. Se recomienda diferir los estudios con radioisótopos hasta las 6 semanas de vida. La renografía radioisotópica, denominada también renograma diurético, comprende la administración intravenosa de un marcador radioisotópico (MAG3: mercaptoacetil triglicina quelada con tecnecio 99) y el estudio de su excreción renal. El renograma diurético es un procedimiento invasivo que requiere un catéter uretral, hidratación intravenosa y exposición a la radiación.

La urografía por resonancia magnética puede brindar detalles anatómicos, calcular la función diferencial de los riñones y evaluar el drenaje renal por separado.

Infección urinaria: profilaxis antibiótica

Hay controversia sobre la eficacia de los antibióticos profilácticos para prevenir las infecciones urinarias (IU) en los pacientes con DPVU. La incidencia global de IU oscila entre 9% y 19%. Los factores que aumentan el riesgo incluyen el sexo femenino, la presencia de prepucio en el varón y la dilatación grave de la vía urinaria. El RVU ha sido identificado como un factor de riesgo en algunos estudios, pero no en otros. Los estudios sobre la eficacia de los antibióticos profilácticos no han mostrado resultados concluyentes, pero se acepta que los pacientes con DPVU deben recibir tratamiento antibiótico preventivo en el primer año, con independencia del grado de RVU detectado.

Patologías asociadas

DPVU grave bilateral: su presencia es sugestiva de OVUI por válvulas uretrales posteriores, por el síndrome del abdomen en ciruela pasa, por RVU bilateral o por obstrucción bilateral de la unión ureteropélvica o de la unión ureterovesical. Los recién nacidos con DPVU grave bilateral deben ser evaluados lo antes posible luego del nacimiento con ecografía y CUGM. Es importante descomprimir con celeridad la vejiga, iniciar tratamiento antibiótico profiláctico y corregir adecuadamente el motivo de la obstrucción.

DPVU transitoria/fisiológica: es la anomalía detectada con mayor frecuencia en la evaluación prenatal, que puede encontrarse hasta en el 70% de los pacientes. Es un trastorno benigno y se resuelve de manera espontánea durante el tercer trimestre o en las primeras semanas después del nacimiento.

Obstrucción de la unión ureteropélvica: representa la anomalía urológica más frecuente en la DPVU. No todos los pacientes requieren una intervención quirúrgica. El seguimiento longitudinal es imprescindible para determinar la progresión del daño renal. La cirugía mínimamente invasiva es recomendada por la mayoría de los expertos hacia los 2 años de edad si el problema no se resuelve.

Reflujo vesicoureteral: es el tercer trastorno urológico en frecuencia en la DPVU. Es más frecuente en los varones y suele ser bilateral. No guarda una buena correlación con la DPVU y muchos pacientes pueden ser tratados de manera no quirúrgica.

Displasia renal multiquística: es una forma congénita de nefropatía quística con características no progresivas. Habitualmente involuciona después del nacimiento y no se asocia con un aumento del riesgo de IU.

Válvulas uretrales posteriores/obstrucción infravesical: es un diagnóstico importante para hacer en presencia de DPVU. Debe valorarse con cuidado la indicación de una intervención intrauterina prenatal.

Conclusiones

La DPVU es un diagnóstico frecuente en la ecografía prenatal. Es importante diferenciar la DPVU benigna de la asociada con enfermedad significativa para reducir al mínimo los estudios innecesarios. Las indicaciones para intervenciones fetales intrauterinas son raras. Las intervenciones fetales (DVA, cistoscopia fetal) aumentan la supervivencia neonatal, pero no tienen un beneficio comprobado a largo plazo. La necesidad de estudios diagnósticos y de antibióticos profilácticos depende del riesgo estimado en cada paciente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159858

4 - Prostatectomía Radical o Vigilancia Activa en el Cáncer de Próstata. Seguimiento de 29 años

Bill Axelson A, Holmberg L, Johansson J y colaboradores

Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia; Örebro University Hospital, Örebro, Suecia

[Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up]

New England Journal of Medicine 379(24):2319-2329, Dic 2018

El presente estudio de seguimiento evaluó los resultados de la prostatectomía radical y la vigilancia activa en los pacientes con cáncer de próstata localizado.

El *Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4* (SPCG-4) comparó la prostatectomía radical (PR) con la vigilancia activa (VA) en varones con cáncer de próstata (CP) localizado. En este ensayo predominaron los casos de tumores detectados clínicamente. En el presente estudio de seguimiento, realizado 29 años después del inicio del SPCG-4, se analizó si el beneficio de la supervivencia posterior a la prostatectomía continuó, si este difirió según la edad al momento del diagnóstico, si las violaciones del protocolo sesgaron los resultados y cuántos años de vida ganó cada paciente después de la PR. Además, se investigó si las variables histopatológicas predijeron el pronóstico a largo plazo en el grupo de PR.

Métodos

Participaron del ensayo 695 varones con CP localizado, que fueron asignados aleatoriamente a PR o VA en diversos centros de Suecia, Finlandia e Islandia, entre 1989 y 1999. Los criterios de inclusión fueron la edad menor de 75 años, una esperanza de vida mayor de 10 años, ningún otro cáncer conocido que acorte la supervivencia, un nivel de antígeno prostático específico (APE) menor de 50 ng/ml y tumor localizado. Otro criterio de inclusión fue un resultado negativo en el escaneo óseo. La cirugía consistió en la remoción de los ganglios de la fosa obturadora y continuó si no se detectaron metástasis nodales. Las metástasis confirmadas se trataron con hormonas en ambos grupos de tratamiento. Se permitió la terapia de privación de andrógenos si el tumor progresaba, si el nivel del APE se incrementaba o si el tratamiento se consideraba beneficioso para el paciente. Las muestras de la biopsia de núcleo y de la PR se revisaron y clasificaron de acuerdo con el sistema de Gleason. En las muestras de la PR también se evaluaron los márgenes quirúrgicos y la extensión extracapsular.

En el seguimiento, los pacientes fueron evaluados cada 6 meses los 2 primeros años y, luego, en forma anual. Las metástasis se confirmaron mediante escaneo óseo o por estudio histológico. En el grupo de PR, la recurrencia local se definió por una masa palpable en el examen rectal digital o cuando el tumor se confirmaba por estudio histológico en la biopsia transrectal. En el grupo de VA, la progresión del tumor se estableció por la extensión extracapsular palpable o la obstrucción de la micción, que requiere intervención. Un comité independiente confirmó las causas de muerte. Los participantes fueron seguidos hasta diciembre de 2017.

Se estimó la incidencia acumulada y los riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la mortalidad por cualquier causa, la muerte por CP y metástasis. Además, los análisis fueron estratificados de acuerdo con la edad al momento del diagnóstico. También, se calculó el número de años ganados de vida. Se realizó un análisis por protocolo, que se basó en los tratamientos administrados durante el primer año, del que participaron todos los pacientes que sobrevivieron al menos un año. Asimismo, se evaluó el valor pronóstico de los indicadores histopatológicos en las muestras de la PR.

Resultados

Un total de 347 hombres fue asignado al grupo de PR y 348 sujetos formaron el grupo de VA. Las características iniciales de ambos grupos fueron similares y el promedio de edad alcanzó los 65 años. El promedio del nivel del APE fue 13 ng/ml. En diciembre de 2017, el 85% de los pacientes del grupo de prostatectomía había sido sometido a PR y el 15% de los varones del grupo de VA había recibido tratamiento curativo. De 695 sujetos, el 80% había muerto a finales de 2017. El 32% de las muertes se debió a CP (71 sujetos en el grupo de PR y 110 en el grupo de VA). La incidencia acumulada de muerte a los 23 años fue del 71.9% en el grupo de PR y de 83.8% en el

grupo de VA (diferencia: 12%; IC 95%: 5.5 a 18.4). El RR correspondiente para el período de seguimiento completo fue 0.74 (IC 95%: 0.62 a 0.87; $p < 0.001$). La incidencia acumulada de muerte por CP a los 23 años fue del 19.6% en el grupo de PR y de 31.3% en el grupo de VA (diferencia: 11.7%; IC 95%: 5.2 a 18.2), en tanto que el RR para el período completo de seguimiento fue 0.55 (IC 95%: 0.41 a 0.74; $p < 0.001$). A los 23 años, el promedio de años ganados de vida en el grupo de PR fue 2.9. La incidencia acumulada de metástasis a distancia a los 23 años fue del 26.6% en el grupo de PR y de 43.3% en el grupo de VA (diferencia: 16.7%; IC 95%: 9.6 a 23.7). El RR para el período de seguimiento completo fue 0.54 (IC 95%: 0.42 a 0.70; $p < 0.001$). El efecto de la PR entre los varones menores de 65 años al momento del diagnóstico fue mayor que aquel en los mayores de 65 años. El RR de muerte por cualquier causa fue 0.70 (IC 95%: 0.59 a 0.83) en la población general del estudio, 0.57 (IC 95%: 0.44 a 0.75) entre los pacientes menores de 65 años y 0.83 (IC 95%: 0.66 a 1.04) entre los participantes de 65 años o más. Los valores de RR, correspondientes a mortalidad debido al CP fueron 0.45 (IC 95%: 0.33 a 0.61), 0.41 (IC 95%: 0.27 a 0.62) y 0.47 (IC 95%: 0.29 a 0.76), y aquellos para las metástasis a distancia fueron 0.43 (IC 95%: 0.33 a 0.57), 0.41 (IC 95%: 0.28 a 0.59) y 0.45 (IC 95%: 0.30 a 0.67). El margen positivo se asoció con pronóstico adverso en el modelo estadístico ajustado solo por la edad, pero cuando se realizaron otros ajustes, el RR de muerte por CP asociado con los márgenes positivos, en comparación con los márgenes claros, fue menor (1.16; IC 95%: 0.62 a 2.15). El 29% de los varones con extensión extracapsular murió por CP, en comparación con el 6% de los pacientes sin extensión extracapsular, lo que representó un RR de 5.21 (IC 95%: 2.42 a 11.22). Cuando se comparó a los pacientes con un puntaje de Gleason de 3 a 6, el riesgo de muerte por CP entre los hombres con un puntaje de Gleason de 3+4 fue similar (RR: 0.99; IC 95%: 0.23 a 4.33), pero el riesgo entre los participantes con un puntaje de Gleason de 4+3 fue 5 veces más alto (RR: 5.73; IC 95%: 1.59 a 20.67). El riesgo de muerte por CP entre los hombres con un puntaje de Gleason de 8 o 9 en el grupo de PR fue 10 veces más alto respecto de los participantes con un puntaje de 3 a 6 (RR: 10.63; IC 95%: 3.03 a 37.30).

Discusión

Después de 29 años de seguimiento, momento en el que murió el 80% de los participantes, en el grupo de PR se observó menor mortalidad general, menor mortalidad debido al CP y menor riesgo de metástasis. Los resultados del análisis por protocolo fueron similares a los del análisis por intención de tratar. La PR habría dado como resultado un promedio de 2.9 años ganados de vida. En el grupo de PR, los factores fuertes de pronóstico de muerte por CP fueron la extensión extracapsular y el puntaje de Gleason de 8 o 9. El beneficio absoluto asociado con la PR aumentó un factor más de 2 entre 10 y 23 años de seguimiento, tanto para la mortalidad general como para la mortalidad específica por la enfermedad.

En otro estudio de seguimiento, el RR de muerte por CP fue 0.65, similar a los resultados del presente estudio, pero la diferencia absoluta en el riesgo fue solo de 4%, lo que refleja el bajo riesgo inicial. Si bien la diferencia en el riesgo coincidió en el seguimiento a 10 años en ambos estudios, solo el seguimiento a largo plazo podrá revelar si los resultados se asemejan o permanecen sin modificaciones.

Otra investigación informó que el RR de muerte por CP a los 10 años, asociado con la PR en comparación con la VA, fue 0.63. Sin embargo, en este estudio, el grupo de comparación fue diferente y tuvo un objetivo distinto al del presente ensayo, lo que pudo haber reducido la posibilidad de hallar un efecto sustancial de la PR. Además, en este estudio, la tasa de evento permaneció baja y solo el 1% de los participantes murió por cáncer de próstata en 10 años, lo que sugiere un tiempo de espera más largo y, posiblemente, un grado mayor de sobrediagnóstico que en otros ensayos.

Es importante seleccionar cuidadosamente a los pacientes en los que el tratamiento curativo parece resultar beneficioso y no tratar los tumores pequeños, de bajo riesgo, que actualmente se diagnostican con frecuencia, a menos que muestren signos de progresión durante la VA.


En el presente estudio no se pudo corroborar si la edad, de por sí, desempeña un papel importante en la respuesta a la PR. Sin embargo, el largo período de latencia antes de que los efectos sean tangibles y el cálculo de los años ganados de vida señalan la importancia de tener en cuenta la esperanza de vida restante cuando se recomienda el tratamiento.

Los resultados de los estudios mencionados reflejan que es difícil calcular la expectativa de vida; además, en los países de altos ingresos, la expectativa de vida aumenta constantemente. Los casi 3 años ganados de vida con la PR pone en perspectiva el riesgo de retrasar la intervención. Diversos estudios demostraron que la calidad de vida es similar después de la PR y la VA. Sin embargo, según un trabajo, los hombres con CP tratado mediante VA, sin tratamiento hormonal, tienen mejor calidad de vida, similar a la de los varones sin CP. Por el contrario, cuando la enfermedad progresa en los pacientes seguidos con VA, la calidad de vida es menor. La mayoría de los hombres que murieron por CP en el grupo de prostatectomía tenían extensión extracapsular.

Conclusiones

En los varones con CP localizado, detectado clínicamente, con una expectativa de vida prolongada, el beneficio de la PR parece considerable, con un promedio de 2.9 años ganados de vida. La presencia de extensión extracapsular y un puntaje de Gleason elevado en las muestras de la PR son factores fuertes de pronóstico de muerte por CP.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159866

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

5 - Curva de Aprendizaje Institucional de la Biopsia de Próstata Dirigida por Resonancia Magnética por Imágenes de Ultrasonido por Fusión. Mejoras Temporales en la Detección del Cáncer Durante 4 Años

Meng X, Rosenkrantz A, Taneja S y colaboradores

New York University Langone Health, Nueva York, EE.UU.

[The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection during 4 Years]

The Journal of Urology 200(5):1022-1029, Nov 2018

Existe una preocupación respecto de los casos clínicamente significativos de cáncer de próstata que se pierden al emplear la técnica de biopsia de próstata dirigida por resonancia magnética por imágenes de ultrasonido por fusión.

Recientemente, se han realizado numerosos estudios que evaluaron el resultado de la técnica de biopsia de próstata dirigida por resonancia magnética por imágenes de ultrasonido por fusión (BRMUS, por su sigla en inglés), en comparación con técnicas de ultrasonido estándar, y se ha informado que las evaluaciones que la emplearon tienen la capacidad de detectar cánceres de próstata clínicamente significativos (CPCS). Sin embargo, todavía existe preocupación en la comunidad médica respecto de los CPCS que se pudieran perder debido al muestreo. El valor predictivo negativo de la resonancia magnética varía entre el 54% y el 91%, por lo que la pequeña cantidad de CPCS detectados únicamente en muestreos sistemáticos sería de focos tumorales no detectados por esta técnica. Además, el enfoque deficiente al momento de realizar la BRMUS contribuiría a esta tasa, junto con otras variables como la calidad de la segmentación glandular, la precisión de la segmentación del objetivo y la posición del paciente al momento del examen.

Algunos informes previos han demostrado que existe una curva de aprendizaje en la detección del cáncer de próstata con resonancia magnética, y que la tasa de detección de cáncer (TDC) mejora desde un 27% hasta un 63% en dos años. Se observaron curvas similares en estudios que compararon biopsias de fusión transeccionales con detección por ultrasonido, con una mejor TDC en la primera técnica.

Mediante el empleo de una base de datos prospectiva se evaluó el efecto de la curva de aprendizaje en la TDC al evaluar tendencias a lo largo del tiempo en la CPCS, la TDC, los resultados de BRMUS repetidas y las tasas de cáncer no detectadas por BRMUS que fueron identificadas solo mediante muestreo sistemático.

Metodología

Entre los meses de junio de 2012 y octubre de 2016 todos los pacientes que se presentaron al Hospital Universitario de Nueva York por una biopsia de próstata fueron intervenidos con una resonancia magnética prebiopsia, BRMUS y biopsia sistemática. En el caso de que se completaran los tres análisis, fueron incluidos

en el registro de datos prospectivos. Un total de 1595 sobre 1846 pacientes acordaron ingresar al registro.

Se determinaron características clínicas, historial de la biopsia e indicación, pruebas de antígeno prostático específico (PSA, por su sigla en inglés), puntaje *Prostate Imaging Reporting and Data System version 2* (PIRADS™) y los resultados histopatológicos.

En la resonancia magnética se identificaron las regiones de interés (RDI) y se adjudicó un puntaje de PIRADS.

En la BRMUS se evaluaron cuatro núcleos de biopsia definidos por las resonancias magnéticas iniciales.

Se emplearon las pruebas ANOVA y de Kruskal-Wallis para evaluar variables continuas entre grupos, y la prueba de McNemar para conocer las diferencias en la TDC entre ultrasonido y BRMUS. Se estableció la significación estadística en un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los resultados de 1330 análisis de BRMUS consecutivos fueron dispuestos en 7 grupos temporales de 190 análisis para el estudio de la tendencia temporal. La TDC de puntaje de Gleason igual o mayor de 7 aumentó con el tiempo desde 12% a 18% en los pacientes con PIRADS igual a 3, y del 50% al 76% en los pacientes con PIRADS 4 y 5 de RDI. La TDC en estos individuos tuvo una correlación positiva con los resultados observados por los urólogos en las biopsias.

La TCD de puntaje de Gleason 7 o mayor en pacientes con PIRADS 4 y 5 de RDI fue comparada entre dos urólogos, y se observó una diferencia significativa en esta tasa a lo largo del tiempo.

Por otro lado, 108 pacientes con un promedio de 63.8 ± 6.6 años y un nivel de PSA de 5.4 ± 2.8 ng/ml que tuvieron varios análisis de BRMUS cumplieron los requisitos para la incorporación al estudio. El intervalo promedio entre las biopsias fue de 17.6 ± 9.1 meses. En el 52% de los casos hubo un puntaje de Gleason concordante, mientras que en el 35% de los casos hubo discordancias. Además, en el 13% de los casos se subestimó la gravedad del tumor.

Entre los casos discordantes, el 47% fue actualizado respecto de la BRMUS anterior, y el 53% encontró tumores distintos del tumor benigno inicial. El puntaje PIRADS en los análisis de resonancia magnética predijo la probabilidad de una discordancia clínicamente significativa en la BRMUS a repetición. En las biopsias a repetición hubo una discordancia clínicamente significativa en el 53% de los casos en pacientes con PIRADS 4 y 5, en comparación con el 29% en pacientes con PIRADS 3, y el 23% en pacientes con PIRADS 1 y 2.

Al analizar las tendencias temporales, se estudió la contribución relativa a la detección del cáncer de próstata por ultrasonido frente a la BRMUS, en los estadios iniciales y tardíos de la curva de aprendizaje. Al comparar los grupos temporales, se observó que aumentaba la cantidad de casos con puntaje de Gleason 4 o superior en las últimas 200 biopsias. Hubo, además, una tendencia al aumento de la detección en los casos de puntaje de Gleason 7 o superior. Además,

la BRMUS no perdió los casos con puntaje de Gleason mayor de 4 en las últimas 200 biopsias.

Discusión

En este estudio se observó que la cantidad de CPCS no detectados o subestimados mediante BRMUS disminuyó a lo largo del tiempo, en comparado con los evaluados por ultrasonido, mientras que la TDC aumentó con esta técnica.

Dado que el programa de imágenes de la institución tuvo mejoras significativas en cuanto a la calidad, es difícil establecer una curva de aprendizaje, aunque el aumento de la experiencia probablemente haya sido un factor de peso considerable para el incremento en la TDC.

Las iniciativas de trabajo en equipo entre radiólogos, patólogos y urólogos también contribuyen a esta mejora, aunque este factor en particular es difícil de cuantificar.

La detección del cáncer de próstata tuvo una tendencia lineal creciente conforme avanzó este estudio. Hubo una división entre los hombres con PIRADS 4 y 5 en RDI, y en los hombres con PIRADS menor de 4. A pesar de la falta de diferencias significativas en la distribución del puntaje PIRADS entre los grupos, la TDC de puntaje de Gleason igual o mayor de 7 se incrementó del 50% al 76% en pacientes con PIRADS 4 y 5 en RDI, y del 12% al 18% en aquellos con un puntaje PIRADS de 3. Otros autores comunicaron resultados similares.

La principal crítica hacia la técnica de BRMUS tiene que ver con el hecho de que algunos CPCS no son observados, en comparación con los resultados obtenidos por ultrasonido. Esto se debería a que el empleo de la primera técnica conlleva una curva de aprendizaje significativa que contribuye a los errores de diagnóstico.

Para descartar algunos de los factores confundidores que podrían afectar la TDC, se comparó esta tasa entre los pacientes con puntaje de Gleason 7 o superior y PIRADS 4 y 5 en RDI, por parte de dos urólogos, con el triple de volumen de biopsias durante el mismo período. Dado que todos los estudios fueron leídos por el mismo radiólogo, una de las causas de la diferencia en la TDC sería la curva de aprendizaje de la BRMUS. Al estratificar la tasa de acuerdo con el número de biopsias en vez de los grupos temporales, desaparecieron las diferencias, lo que da idea de que el bajo volumen de biopsias en la institución haría que los profesionales se encuentren en la primera parte de la curva de aprendizaje.

Una de las limitaciones principales de este estudio es el hecho de que la curva de aprendizaje no sería el único factor que influyó en la mejora del diagnóstico, dado que es difícil separar las mejoras en la tecnología de obtención de imágenes y el aprendizaje adquirido a lo largo del tiempo.

Conclusión

En conclusión, el hallazgo de nuevas RDI por BRMUS se asocia con una curva de aprendizaje significativa y prolongada. Además de las mejoras institucionales en

la tecnología de obtención de imágenes de diagnóstico y su interpretación, la experiencia del operador tiene un impacto en los resultados de la biopsia. En general, los hombres con riesgo bajo o resultados negativos, con lesiones con puntajes PIRADS 4 y 5, deben ser considerados como candidatos para biopsia dada la alta tasa de lesiones nuevas detectadas, inclusive con operadores experimentados.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159862



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

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos de Urología



Ingrese a

www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

6 - Precauciones Necesarias para la Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque Simultánea Bilateral

Elawdy M, El-Halwagy S, Razek Y y colaboradores

Urology Annals 10(4):409-412, Oct 2018

La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) es un método no invasivo para el tratamiento de los cálculos del tracto urinario. El avance tecnológico ha logrado minimizar los efectos adversos de la LEOC. En presencia de riñón contralateral normal, los efectos adversos frecuentes son tratados de manera conservadora en la mayoría de los casos. Sin embargo, realizar la LEOC para cálculos bilaterales de manera simultánea puede provocar obstrucción bilateral y lesión renal aguda (LRA). El *steinstrasse* es otra complicación rara que puede causar anuria u obstrucción bilateral. Si bien diversos autores no recomiendan la colocación de un *stent* ureteral de rutina antes de la LEOC para riñón solitario, otros sí sugieren su inserción.

Los autores presentaron un caso de complicaciones raras, pero graves, después de la LEOC simultánea bilateral en un paciente joven sano que tenía cálculos renales bilaterales, el cual presentó *steinstrasse* bilateral y LRA.

El objetivo del presente estudio fue alertar a los urólogos con respecto a estas complicaciones graves, ya que estas podrían evitarse si se toman las precauciones necesarias.

El paciente de sexo masculino, de 22 años, se presentó con dolor de flanco bilateral, mayor en el lado izquierdo. No presentaba enfermedades clínicas ni tenía antecedentes quirúrgicos relevantes. Los análisis de laboratorio revelaron hematuria microscópica y función renal normal (70 mmol/dl). En la imagen de rayos X se observaron sombras radiopacas múltiples bilaterales en ambas regiones del riñón. La ecografía y la tomografía computarizada (TC) revelaron cálculos renales bilaterales, múltiples cálculos en la pelvis renal derecha de 10, 11 y 11 mm, uno en el lado izquierdo de 12 mm y ausencia de cálculos ureterales. Primero se realizó la LEOC en el lado izquierdo, ya que era el más sintomático y tenía un solo cálculo. Después de 400 choques el cálculo no era visible, por lo que el operador cambió al lado derecho sin advertirle al paciente sobre los posibles efectos adversos graves.

El riñón derecho fue sometido a una sesión completa de 3000 choques y se advirtieron signos de fragmentación al final de la sesión. Al terminar, el paciente fue controlado durante 30 minutos y se le entregaron las recomendaciones posteriores al procedimiento. El paciente se presentó 24 h después del procedimiento en la sala de emergencias con cólico renal grave bilateral, con función renal normal

(100 mmol/dl). Al día siguiente, la radiografía abdominal reveló *steinstrasse* bilateral, con cálculos renales restantes. La TC mostró múltiples cálculos fragmentados en el riñón derecho, un solo cálculo en el riñón izquierdo y cálculos pequeños múltiples bilaterales que ocupaban los uréteres distales en ambos lados (*steinstrasse* bilateral). Los autores decidieron realizar el drenaje bilateral cuando la creatinina sérica aumentó a 250 mmol/l en el segundo día. Mediante un procedimiento quirúrgico se le colocó al paciente *stents* ureterales bilaterales doble J (DJ); la pielografía retrógrada demostró hidroureteronefrosis moderada. En el posoperatorio, el paciente tuvo buena producción de orina y la función renal regresó casi al nivel normal. Los fragmentos pequeños en los uréteres pasaron con la ingesta elevada de líquido, y el paciente tuvo una sesión de LEOC en el lado derecho.

Los autores presentaron el caso de un paciente con cálculos renales bilaterales que presentó *steinstrasse* bilateral y LRA como una complicación rara posterior a la LEOC simultánea bilateral, que fue tratado mediante la inserción bilateral de *stents* DJ, con recuperación de la función renal. Los efectos adversos de la litotricia se han logrado minimizar; por su parte, las complicaciones leves de la LEOC pueden ser tratadas de forma conservadora o se resuelvan espontáneamente. Sin embargo, realizar la LEOC en un riñón solitario o cálculos renales bilaterales simultáneos conlleva riesgos, como el deterioro de la función renal, la LRA, la obstrucción bilateral y la anuria. Con respecto a la función renal, una investigación concluyó que la LEOC en un riñón solitario tendría un número pequeño de complicaciones y un efecto insuficiente sobre la función renal. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo confirmó que la LEOC es eficaz y segura. Diversos autores han mencionado resultados similares. En la LEOC bilateral, según una investigación, no habría ninguna diferencia aprobada de manera clínica en el efecto a largo plazo sobre la función renal si los cálculos renales bilaterales son tratados con LEOC en simultáneo frente a una en etapas. En conformidad con este estudio, en el presente caso el paciente tenía cálculos renales bilaterales y se le realizó sesiones simultáneas en ambos lados. Algunos autores recomiendan la colocación de *stents* ureterales antes de la LEOC, pero una investigación concluyó que la LEOC es segura sin la colocación de *stents* profilácticos en pacientes seleccionados de manera apropiada y controlados de cerca. El hecho de no colocar el *stent* reduce los costos, la duración del tratamiento y la morbilidad relacionada con el *stent*, sin comprometer excesivamente la seguridad. Resultados similares fueron informados por otro autor. En el presente estudio, en concordancia con estos últimos trabajos, no se colocó un *stent* antes de la sesión de LEOC. La *steinstrasse* bilateral es una complicación que rara vez se informa. Algunos autores mencionaron que



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

el tamaño del cálculo (> 2 cm) y el voltaje alto (> 22 Kv) son los principales factores de riesgo para la formación de *steinstrasse*. Otros informaron que la inserción del *stent* DJ disminuye la incidencia de *steinstrasse*, pero el tamaño del cálculo es el principal determinante. En el presente caso, el paciente tenía un cálculo de 12 mm y tomo solo 400 choques, por lo que es probable que la composición del cálculo haya desempeñado algún papel.

En el lado derecho, el cálculo excedía los 3 cm, lo cual puede haber sido un factor. La anuria y la LRA son complicaciones posibles, pero poco frecuentes de la LEOC simultánea bilateral. En el caso de estudio, en el lado izquierdo el operador no esperó la fragmentación del cálculo, y como se eligió realizar la LEOC bilateral, hubiese sido mejor insertar un *stent* al menos en el lado derecho, por seguridad del paciente y para mejorar el resultado.

La LEOC simultánea bilateral para cálculos renales bilaterales no parece afectar la función renal en el resultado a largo plazo, pero conlleva el riesgo de *steinstrasse* bilateral, obstrucción bilateral y LRA. Estas complicaciones graves podrían evitarse tomando las precauciones necesarias con la inserción de, al menos, un *stent* unilateral para la seguridad del paciente y un mejor resultado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159864

7 - Tratamiento Focalizado en Pacientes con Cáncer Prostático

Guillaumier S, Peters M, Ahmed H y colaboradores

European Urology 74(4):422-429, Oct 2018

A diferencia de las estrategias terapéuticas para el cáncer de otros órganos sólidos, el abordaje oncológico del cáncer de próstata no metastásico (CPNM) se orienta a aplicar el tratamiento (cirugía o radioterapia) en toda la glándula, independientemente del tamaño del tumor o de su localización dentro de la próstata.

Si bien el tratamiento es eficaz, puede asociarse con incontinencia urinaria, disfunción eréctil y complicaciones rectales. El tratamiento radical ha demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes a largo plazo (10 a 15 años), en comparación con la estrategia del control intensivo activo, pero los expertos consideran que es necesario reducir los efectos colaterales relacionados con el tratamiento.

El objetivo del abordaje oncológico focalizado es reducir los efectos colaterales, mantener el cáncer bajo control y circunscribir el tratamiento a las áreas del órgano donde se sabe que hay células malignas. Este concepto de preservación tisular se ha hecho posible en los últimos años por medio de los avances en la localización de la enfermedad mediante técnicas avanzadas, como la resonancia magnética nuclear (RMN) multiparamétrica y las biopsias dirigidas por mapeo.

Los estudios publicados sobre la efectividad comparativa del tratamiento focalizado no han sido óptimos, ya sea por el número pequeño de pacientes, por el tiempo de seguimiento corto o por la selección de pacientes con enfermedad de bajo riesgo. En el presente estudio, los autores informaron los resultados oncológicos a mediano plazo en una cohorte numerosa, multicéntrica, de pacientes con CPNM clínicamente significativo tratados con ultrasonido focalizado de alta intensidad (USFAI).

Entre 2006 y 2015, 625 pacientes consecutivos con CPNM fueron tratados con USFAI en 9 centros oncológicos de Gran Bretaña. Los sujetos incluidos tenían diagnóstico de CPNM con puntaje de Gleason entre 6 y 9, tamaño tumoral ≥ 4 mm, estadio oncológico T1c-3bN0M0 y antígeno prostático específico (APE) ≤ 30 ng/ml. Los pacientes fueron clasificados en grupos de bajo riesgo, de riesgo intermedio y de alto riesgo, según la clasificación de D'Amico. La localización tumoral se hizo por RMN multiparamétrica y por biopsias transperineales y transrectales con mapeo. Se realizaron tomografía computarizada (TC) y centellogramas óseos para descartar metástasis a distancia en los grupos de riesgo intermedio y de riesgo alto. Los tratamientos quirúrgicos fueron realizados en forma estandarizada por cirujanos previamente entrenados en el protocolo terapéutico. En el seguimiento se efectuaron pruebas de APE trimestrales o semestrales, con RMN anual o cada 2 años. Las elevaciones del APE eran indicación para repetir la RMN, la biopsia, o ambas. Según los resultados de los controles, a los pacientes se les ofrecía la repetición del USFAI, la prostatectomía radical o la radioterapia radical. Los eventos adversos y los resultados autoinformados fueron registrados en instrumentos validados, como el cuestionario *International Prostate Symptom Score* (IPSS) y el cuestionario *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC).

La variable principal de resultado fue la supervivencia libre de fracasos (SLF), definida como la ausencia de requerimiento de tratamiento local de último recurso (cirugía o radioterapia), de tratamiento sistémico, de metástasis y de muerte relacionada con el cáncer de próstata. Las variables secundarias de resultado incluyeron la supervivencia libre de metástasis, la mortalidad relacionada con el cáncer de próstata y la mortalidad global.

Las características basales de los pacientes se presentaron como proporciones, medianas y rangos intercuartílicos (RIC). El tiempo de supervivencia hasta el evento fue estimado con el método de Kaplan-Meier, y se informó con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), para los pacientes con al menos 6 meses de seguimiento. Los eventos adversos se informaron como proporciones. Se utilizó el método de regresión de Cox para determinar si los factores de riesgo basales podían predecir la SLF. El análisis univariado incluyó la edad, el volumen prostático, el valor de PSA, el puntaje de Gleason y el estadio clínico T. Los factores de riesgo significativos ($p <$

0.05) fueron incluidos en el análisis multivariado, y se informaron como *hazard ratios* (HR). La capacidad discriminativa del modelo fue estimada con la estadística C de Harrell, con la utilización de 2000 muestras automatizadas.

Un total de 625 pacientes fueron tratados con USFAI, de los cuales 599 tuvieron un seguimiento de al menos 6 meses; el 84% (505/625) tenía CPNM de riesgo intermedio o de alto riesgo. El diagnóstico de cáncer prostático fue efectuado por biopsia transperineal con mapeo en el 70% de los pacientes, y por ecografía transuretral en el 28% de los sujetos. Luego de excluir los pacientes con un evento (n = 60), la mediana de seguimiento fue de 56 meses (RIC: 35 a 70). La SLF al año, a los 3 años y a los 5 años fue 99% (IC 95%: 98% a 100%), 92% (IC 95%: 90% a 95%) y 88% (IC 95%: 85% a 91%), respectivamente. Las estimaciones de SLF a los 5 años por el método de Kaplan-Meier, para los grupos de riesgo bajo, de riesgo intermedio y de riesgo alto, fueron 96% (IC 95%: 91% a 100%), 88% (IC 95%: 84% a 93%) y 84% (IC 95%: 78% a 90%), en orden respectivo.

Después de la aplicación del USFAI, 8 pacientes requirieron prostatectomía radical, 36 individuos necesitaron radioterapia externa, y un paciente, tratamiento de privación androgénica. Diez pacientes presentaron metástasis durante el seguimiento, y 3 sujetos tuvieron metástasis después del segundo tratamiento con USFAI.

Las estimaciones de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de metástasis al año, a los 3 años y a los 5 años fueron 99.7% (IC 95%: 99% a 100%), 99% (IC 95%: 98% a 100%) y 98% (IC 95%: 97% a 99%), respectivamente. Se registraron 7 fallecimientos, ninguno relacionado con el cáncer de próstata. La supervivencia global a los 5 años fue del 99%.

La repetición del USFAI se realizó en 121 pacientes. A un total de 222 individuos se les realizó una biopsia luego del USFAI; 29 pacientes tuvieron recurrencia histológica en el sitio previo, 16 presentaron evidencia histológica de cáncer en un nuevo sitio, y 11 pacientes tuvieron evidencia de cáncer en ambas localizaciones.

Se registraron episodios de infección urinaria o de epididimoorquitis dentro de los 6 meses posteriores al procedimiento en el 8.5% de los pacientes (53/625) y en el 1.9% (12/625), respectivamente. El 9.6% de los enfermos (60/625) requirió intervenciones endoscópicas por síntomas urinarios bajos. Se registraron 2 fistulas rectouretrales (0.3%).

El estado de continencia fue informado por 421 pacientes al inicio del estudio, por 313 sujetos a los 2 años y por 247 pacientes a los 3 años. El porcentaje de continencia fue del 97% a los 2 años y del 98% a los 3 años. En el análisis multivariado, el valor de PSA previo al USFAI (HR = 1.04, IC 95%: 1.01 a 1.07; p = 0.004) y el estadio T3 (HR = 3.06, IC 95%: 1.11 a 8.44; p = 0.03) fueron factores predictivos de fracaso terapéutico. Los resultados principales del estudio mostraron que, a los 5 años de la aplicación de USFAI en pacientes con CPNM, la SLF fue del 88%, la supervivencia libre de metástasis del 98%

y la supervivencia específica asociada con el cáncer fue del 100%. Solo el 2% de los pacientes presentó incontinencia urinaria.


Los autores indican que la fortaleza de este estudio radica en su naturaleza multicéntrica, en el número elevado de pacientes incluidos y en la recolección prospectiva de datos de seguimiento alejado.

Es ampliamente aceptado que la prostatectomía radical y la radioterapia radical son eficaces para el tratamiento del CPNM clínicamente significativo, pero estas modalidades se asocian con efectos colaterales urinarios, rectales y sexuales.

El tratamiento focalizado, por otra parte, apunta a preservar tejido prostático y a minimizar los daños a los haces neurovasculares, el cuello de la vejiga, el esfínter uretral externo y el recto. Esta estrategia terapéutica tiene baja incidencia de efectos adversos, mínimo impacto sobre la calidad de vida y buenos resultados en el mediano plazo. Están aún en marcha los estudios de evaluación de resultados a largo plazo.

Los autores reconocen también algunas limitaciones del trabajo, como la falta de biopsia sistematizada en algunos pacientes, la ausencia de una variable de resultado validada y universalmente aceptada para la evaluación de tratamientos del cáncer de próstata, y la falta de disponibilidad de los datos provenientes de los cuestionarios validados, debido a la ausencia de respuesta de muchos participantes.

En conclusión, el tratamiento con USFAI puede ser ofrecido a los pacientes con CPNM clínicamente significativo, ya que los resultados indican que es eficaz en el mediano plazo, con baja probabilidad de efectos colaterales urinarios, rectales y sexuales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159857

8 - Edad Reproductiva Avanzada, Reproducción Asistida y Reversión de la Vasectomía

Kapadia A, Anthony M, Ostrowski K y colaboradores

Fertility and Sterility 109(6):1020-1024, Jun 2018

La reversión de la vasectomía constituye una estrategia de tratamiento eficaz para lograr la concepción en mujeres mayores de 35 años. Si bien la aplicación de dicho procedimiento ha permitido obtener una tasa de embarazo superior al 50%, debido a la ausencia de información precisa acerca de los resultados producidos en los distintos grupos etarios, no es posible determinar, en forma certera, la técnica más apropiada respecto de la alternativa del uso de fertilización *in vitro* [FIV] e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés) con recuperación previa de estas células. Resulta fundamental responder a estos interrogantes, ya que, en los últimos 20 años, se ha registrado un aumento progresivo de la tasa de embarazo en mujeres de edad reproductiva

avanzada (> 30 años), lo que determina un creciente requerimiento de técnicas de reproducción asistida y, en particular, el tratamiento de la infertilidad masculina, provocada por la azoospermia obstructiva derivada de la vasectomía.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la tasa de embarazo y de nacimiento por grupos etarios (mujeres \geq 35 años), a partir de la utilización de la reversión de la vasectomía o la FIV, de manera de generar información aplicable en la práctica médica para la toma de decisiones.

Métodos

La población bajo estudio estuvo comprendida por individuos que habían sido sometidos a una reversión de la vasectomía (vasovasostomía (VV) o vasoepididimostomía (VE) con fines de restablecer la fertilidad para concebir con sus parejas, mujeres \geq 35 años, de los cuales se habían registrado las evaluaciones posquirúrgicas del semen, con un período mínimo de control médico de 6 meses ($n = 136$). Luego de 4 meses de la intervención, se efectuaron los análisis del semen para detectar la presencia de espermatozoides móviles en la muestra, de manera que una única determinación positiva fue suficiente para establecer la existencia de permeabilidad. Asimismo, en los casos de ausencia de espermatozoides o imposibilidad de concebir, se repitió la valoración del esperma al transcurrir períodos de 6 meses a 1 año. Cabe destacar que en la evaluación de la tasa de embarazos no se consideraron los casos de concepción a partir de procedimientos como FIV e ICSI, pero sí aquellos en los que se comprobó la permeabilidad y se logró la concepción mediante inseminación intrauterina (IIU). Por otra parte, no se valoró el factor de fertilidad femenino, de manera de lograr mayor diversidad en la población evaluada y evitar aumentar el sesgo estadístico.

Con el objetivo de contrastar las tasas de embarazo y de nacimiento obtenidas en la población estudiada, respecto de aquellas registradas luego de la aplicación del procedimiento de FIV, se obtuvo la información referente a esta última de los datos recogidos por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Dicha información estuvo organizada por grupo etario, por lo que se comparó con los mismos grupos en la población evaluada en el presente trabajo: mujeres entre 35 y 37 años, de 38 a 40 años o mayores de 40 años. Cabe destacar que, en los casos registrados por los CDC, se consideró la infertilidad de etiología diversa y la infertilidad masculina.

Resultados

De acuerdo con las observaciones efectuadas en la población estudiada (edad promedio de 41 años y presencia de azoospermia obstructiva en un período de 9 años), la reversión de la vasectomía permitió obtener una tasa de embarazo del 34.6% (47 embarazos [n total = 136 hombres]). En este sentido, se registró la capacidad para concebir de la pareja, sin recurrir a técnicas de reproducción asistida, en el 89% de los casos (42 embarazos), y el 75% de estos se produjo

durante el intervalo de un año posterior a la aplicación de la reversión de la vasectomía. Asimismo, en 5 de las parejas participantes se logró la concepción mediante el uso de la IIU (11% de embarazos). En particular, al considerar la edad de la mujer y analizar por franja etaria, las tasas de embarazo disminuyeron con el aumento de la edad: 37.3%, 32% y 23.1%, en mujeres de 35 a 37 años, 38 a 40 años o mayores de 40 años, respectivamente.

Por otra parte, se registró un 30.1% de nacimientos, de los cuales, y en concordancia con las tasas de embarazo, el mayor porcentaje se verificó en las franjas etarias menores: 35.6%, 26% y 15.4% en mujeres de 35 a 37 años, 38 a 40 años o > 40 años, respectivamente. Al comparar con lo establecido en los registros de los CDC respecto de los embarazos obtenidos por ciclo de FIV si se consideraban los casos de infertilidad masculina, esta técnica de reproducción asistida permitió lograr, luego de la utilización de óvulos extraídos para el procedimiento (31 691 ciclos), tasas del 34.2%, 25.3% y 11.5%, en mujeres de edades comprendidas entre 35 y 37 años, 38 y 40 años o > 40 años, respectivamente (las tasas de embarazo a partir del uso de óvulos congelados fueron equivalentes). Asimismo, si se consideraban los casos de infertilidad de etiología diversa, se obtuvieron tasas de embarazo por ciclo de FIV, con la utilización de óvulos extraídos para el procedimiento (91 090 ciclos) u óvulos congelados (69 882 ciclos), del 32/51.2%, 23.1/47.5% y 10.4/38.3%, en los grupos etarios respectivos de 35 a 37 años, 38 a 40 años o > 40 años. Las tasas de nacimiento por ciclo de FIV registradas en dichos grupos etarios fueron, de manera respectiva: 26.1/41%, 16.9/37.2% y 5.8/27.8% (al evaluar los resultados en los casos de infertilidad masculina se registraron porcentajes de nacimientos equivalentes a los antes mencionados).

Es importante mencionar que de la población sometida a reversión de la vasectomía (en el 8%, 11% y 81% de los individuos se efectuó VE bilateral, VV unilateral con una VE contralateral y VV bilateral, respectivamente), el 90% presentó permeabilidad en el análisis de semen.

Discusión

De acuerdo con las tasas de embarazo y nacimiento registradas en parejas que recurrieron a la reversión de la vasectomía o al procedimiento de FIV para lograr el embarazo, los porcentajes en el primer grupo se encontraron en el rango de aquellos que utilizaron la técnica de reproducción asistida. Cabe destacar que, en ambos grupos de análisis, dichas tasas disminuyeron, en forma significativa, al evaluar mujeres mayores de 40 años. No obstante, no fue posible comparar, por falta de discriminación en los datos, los porcentajes obtenidos en parejas en las que la infertilidad masculina se debía a una condición obstructiva, respecto de la infertilidad de etiología diversa, lo que hubiese permitido un contraste directo entre los casos de azoospermia obstructiva que utilizaron la FIV y aquellos que lograron concebir luego de la aplicación

de la reversión de la vasectomía. Por otra parte, se recomienda que aquellas parejas en las que la mujer presenta una edad más avanzada (> 37 años) se recurra a técnicas de reproducción asistida (recuperación de esperma y FIV/ICSI), debido a la existencia de mayor dificultad para concebir en forma natural en dicha franja etaria (comité de práctica médica de *American Society for Reproductive Medicine, Society for Male Reproduction and Urology* y *American Urological Association*). Sin embargo, resulta fundamental una valoración exhaustiva del procedimiento a aplicar si se considera el elevado costo de la FIV respecto de la reversión de la vasectomía, y los problemas asociados con el uso de esta técnica, como la generación de embarazos múltiples y el porcentaje significativo de casos de depresión y ansiedad cuando no se arriba a resultados positivos con este procedimiento.

Conclusión

En parejas en las que la mujer presenta edad reproductiva avanzada (> 35 años) se recomienda valorar la posibilidad de reversión de la vasectomía para corregir la azoospermia obstructiva, respecto de la utilización de FIV, ya que las tasas de embarazo y nacimiento asociadas con la aplicación de estos procedimientos se encuentran dentro del mismo rango. Asimismo, de acuerdo con las observaciones efectuadas en el presente trabajo, es factible que la reversión de la vasectomía posibilite obtener resultados positivos en parejas en las que la mujer es mayor de 40 años y no presenta problemas de fertilidad.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/159865

9 - Papilomavirus e Infertilidad Masculina

Boeri L, Capogrosso P, Salonia A y colaboradores

Human Reproduction 34(2):209-217, Feb 2019

La infertilidad masculina se ha asociado con diversos trastornos, como anomalías del aparato urogenital, tumores, endocrinopatías, factores inmunitarios y enfermedades de transmisión sexual (ETS). A pesar de estas asociaciones conocidas, es idiopática en el 30% al 40% de los casos.

El papilomavirus humano (HPV) es una de las ETS más comunes en ambos sexos en el mundo, y la piel es el órgano más afectado. Se describieron genotipos de bajo riesgo del HPV (HPV-BR), que causan verrugas genitales y papilomatosis respiratoria, y genotipos de alto riesgo (HPV-AR), que pueden favorecer la malignización de células del cuello uterino, vagina, vulva, ano, pene, boca y garganta. La infección por HPV en las embarazadas, además, ha sido claramente asociada con abortos y trastornos del embarazo.

El impacto de la infección por HPV en la reproducción masculina es motivo de controversia. El HPV está con frecuencia presente en el semen (10% de la población general; 16% en los hombres

infértiles), pero aún no se ha aclarado si se asocia con parámetros espermáticos anormales. Los estudios previos sugirieron que la infección por HPV puede reducir la motilidad espermática y alterar algunas características del semen, como la viscosidad, el pH y el número de leucocitos, pero estas observaciones no han sido reproducidas en otros estudios. La fragmentación del ADN espermático (FAE) ha cobrado importancia clínica progresiva para las técnicas de reproducción asistida. Los estudios sobre este aspecto particular han arrojado resultados contradictorios, pero se ha tratado en general de cohortes pequeñas.

El objetivo de este estudio fue investigar, mediante un diseño transversal, la asociación entre la presencia de HPV en el semen, los parámetros espermáticos y la prevalencia de FAE en una cohorte numerosa de hombres europeos blancos con infertilidad.

Se analizaron los datos de 729 pacientes (rango de edad: 19 años a 50 años), europeos blancos, evaluados en un único centro académico de estudio de infertilidad primaria en Milán, Italia, entre 2014 y 2017. El estudio fue aprobado por el comité institucional de ética de la investigación y los pacientes firmaron un consentimiento informado para que sus datos fueran utilizados, de manera anónima, en estudios futuros. La infertilidad se definió de acuerdo con los criterios de la OMS como la ausencia de embarazo después de al menos 12 meses de relaciones sexuales sin protección. Se definió que una pareja tenía infertilidad primaria cuando nunca había logrado un embarazo. Se incluyeron solo parejas cuya infertilidad se atribuyó a un factor masculino, después de una exhaustiva evaluación de la mujer para descartar las causas ginecológicas de la infertilidad.

Las evaluaciones basales incluyeron una historia clínica detallada y un examen clínico exhaustivo. La presencia de enfermedades concurrentes se evaluó con el índice *Charlson Comorbidity Index* (CCI). Se calculó el índice de masa corporal de los pacientes y se registraron los hábitos de tabaquismo y el consumo de alcohol. Se registró el volumen testicular con el orquidómetro de Prader y se descartó la presencia de criptorquidia. La presencia de varicocele se estudió con ecografía Doppler color.

Se tomaron muestras de sangre para medición de las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), 17-betaestradiol, inhibina B, testosterona total y globulina de unión de hormonas sexuales. Se realizó un estudio cromosómico a todos los pacientes. Los pacientes con cariotipos anormales fueron excluidos del análisis. Se realizaron 2 análisis consecutivos del semen, donde se registró el volumen, el número de leucocitos, el índice de FAE ($\geq 30\%$ se considera patológico), la concentración de espermatozoides, su motilidad de progresión y su morfología. Se utilizó la prueba de la PCR con cebadores para detectar las secuencias de ADN del HPV presentes en el semen.

Se excluyeron los pacientes con infecciones urinarias, vasectomía, tratamientos contra la infertilidad en el año previo y cultivos de semen positivos para *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma*

hominis, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma parvum* u otros patógenos comunes.

La distribución de los datos se analizó con la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos se presentaron como medianas con rangos intercuartílicos (RIC) y como proporciones. Las asociaciones entre variables categóricas se informaron con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las características demográficas, los valores hormonales y los parámetros espermáticos fueron comparados entre los pacientes HPV positivos y HPV negativos con la prueba de Mann-Whitney y con la prueba de la chi al cuadrado. Las comparaciones globales se hicieron con la prueba de Kruskal-Wallis para comparaciones múltiples. Se utilizó regresión lineal univariada y regresión lineal multivariada para probar las asociaciones entre las variables y la motilidad de progresión espermática. La significación estadística se fijó en $p < 0.05$ en pruebas bilaterales.

El 15.5% de los pacientes (113/729) mostraron positividad para el HPV. La edad de presentación en estos pacientes (mediana, RIC) fue de 37 años (34 años a 40 años). No se observaron diferencias entre los pacientes con positividad para el HPV y los pacientes con resultados negativos en la edad, el índice de masa corporal, el índice CCI, los hábitos de vida, el volumen testicular y el perfil hormonal. No se encontraron tampoco diferencias en algunos parámetros del semen, como el volumen, la concentración espermática, la morfología espermática y el número de leucocitos. En los pacientes con HPV la motilidad de progresión de los espermatozoides fue significativamente menor ($p = 0.01$) y la FAE fue mayor ($p = 0.005$). El 78.7% de los pacientes con HPV tuvieron motilidad de progresión de los espermatozoides $\leq 32\%$ frente al 67.2% de los pacientes sin HPV ($p = 0.03$). El 59.3% de los pacientes con HPV tuvieron un índice de FAE $\geq 30\%$ frente al 48.6% de los pacientes sin HPV ($p = 0.002$). De los 113 pacientes con HPV, 69% ($n = 78$) tuvieron HPV-AR y 31% ($n = 35$), HPV-BR. En 84 pacientes (74.3%) se detectó un solo tipo de HPV. Los genotipos más prevalentes fueron HPV16, HPV43, HPV56 y HPV42. En el análisis multivariado, la concentración de FSH y el volumen testicular se asociaron significativamente ($p < 0.04$) con la alteración de la motilidad de progresión espermática. La edad ($p = 0.02$) y la concentración de FSH ($p = 0.01$) se asociaron significativamente con la FAE.

La realización de este estudio fue motivada por la controversia planteada en la bibliografía acerca del impacto de la infección por HPV sobre los parámetros espermáticos y sobre la infertilidad masculina. Los metanálisis recientes han mostrado que la infección seminal por HPV es un factor de riesgo para la infertilidad masculina, pero aún no se ha dilucidado por completo el mecanismo subyacente.

En el estudio se encontró una prevalencia global de 15.5% para la presencia del HPV en una cohorte de hombres europeos blancos con infertilidad primaria. También se halló que los genotipos HPV-AR (en especial HPV16) son más frecuentes que los genotipos HPV-BR en esta población.

Se propusieron diversos mecanismos fisiopatogénicos para explicar el efecto del HPV sobre la fertilidad masculina, aunque los resultados de los estudios al respecto fueron discordantes. Varios investigadores señalaron que la astenospermia (menor velocidad, menor movilidad lineal, menor amplitud de desplazamiento lateral de la cabeza) se relaciona con la presencia del HPV en el semen. Otros mecanismos postulados han sido la presencia de anticuerpos antiespermatozoides, la disfunción de las glándulas seminales y la menor integridad del ADN espermático.

Los resultados del presente estudio confirman la asociación entre el HPV y el deterioro de la motilidad de progresión espermática. La relación específica con HPV-AR no fue confirmada en el análisis multivariado. El estudio también comprobó un mayor porcentaje de FAE en el semen de los pacientes con HPV, en especial con HPV-AR. El análisis en el modelo multivariado, en cambio, disminuyó la magnitud del efecto de la presencia del HPV sobre la infertilidad.

Entre las fortalezas del estudio, los autores mencionan que se trató de una cohorte numerosa y homogénea en la que se seleccionaron específicamente pacientes con infertilidad primaria, cuyos antecedentes personales fueron evaluados de manera exhaustiva. Entre las limitaciones, mencionan la naturaleza retrospectiva de los datos, la imposibilidad relativa de diferenciar la mera presencia del HPV de la infección por HPV acompañada de una respuesta inmunitaria, la ausencia de un segundo análisis para la presencia de HPV (que pudiera identificar las desapariciones espontáneas del virus) y la ausencia de un grupo de control de hombres con fertilidad normal.

En conclusión, este estudio transversal confirma que el ADN del HPV está presente con frecuencia en el semen de los hombres infértiles y que la infección seminal se asocia con menor motilidad de progresión de los espermatozoides y mayor FAE.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/159860

10 - Combinaciones de Fármacos para Enfermedades Concomitantes

Cakir S, Ozcan L, Ozbek E y colaboradores

Aging Male (-):1-6, Nov 2018

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una afección con etiología desconocida, frecuente en hombres mayores, con impacto en la calidad de vida.

El síndrome metabólico (SM) es otro cuadro clínico de alta prevalencia mundial y se caracteriza por ser un conjunto de trastornos, como la hiperglucemia, la obesidad visceral, la dislipidemia y la hipertensión arterial, que aumenta el riesgo de manifestar diabetes tipo 2 e hipertensión. Sus consecuencias son sistémicas, dado que afectan los niveles de interleuquina 18 y los niveles de testosterona.

Recientemente se ha demostrado que la dislipidemia del SM se relaciona con la HPB, y que los niveles de

lipoproteínas de baja densidad (LDL) se asocian con aumento del riesgo para esta última enfermedad. Se han informado resultados similares entre el nivel de triglicéridos (TG) y el volumen prostático.

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes que se emplean para mejorar los valores de todos los marcadores bioquímicos del perfil lipídico. Por este motivo, reducen la morbilidad cardiovascular asociada con la dislipidemia y la enfermedad vascular. Entre los efectos farmacodinámicos de esta familia de fármacos se puede mencionar la inhibición de la isoprenilación de las proteínas G Rho y Ras, que provocaría la relajación del músculo liso prostático.

En estudios recientes se demostró que los fármacos empleados en el tratamiento de la HPB tienen una actividad poco eficaz contra el SM, lo que sugiere que el SM debe ser evaluado en los pacientes con HPB.

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de las estatinas y de los alfa bloqueantes para la HPB y los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en pacientes con SM. Se diseñó un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado con pacientes con HPB y SM. Se incorporaron 300 individuos masculinos que fueron sometidos a exámenes clínicos y bioquímicos.

Se realizaron ecografías transrectales para calcular el volumen prostático (VP). Se calculó el volumen máximo urinario ($Q_{\text{máx}}$), el volumen residual urinario posterior al vaciado (PVR) y los puntajes de calidad de vida (QoL) y de síntomas prostáticos con el cuestionario *International Prostate Symptom Scores* (IPSS).

Se consideró que los pacientes tenían SM si cumplían al menos tres de los siguientes parámetros: circunferencia mayor o igual que 90 cm, presión arterial sistólica mayor o igual a 130 mm Hg o presión arterial diastólica mayor o igual a 85 mm Hg, niveles de TG mayores de 150 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) < 40 mg/dl y glucemia en ayunas mayor o igual a 110 mg/dl o tratamiento por hiperglucemia. Los pacientes incorporados fueron aleatorizados a 3 grupos de 100 participantes cada uno. El grupo 1 recibió solo tamsulosina, un alfa bloqueante; el grupo 2 recibió solo atorvastatina, una estatina hipolipemiente, y el grupo 3 recibió atorvastatina y tamsulosina.

Se realizaron exámenes urológicos al tercer y sexto mes. La eficacia se estableció a partir de los cambios, respecto de los valores iniciales, en los puntajes IPSS, QoL y $Q_{\text{máx}}$ al final del sexto mes en cada uno de los grupos. Se compararon los resultados con la prueba de la *t* para muestras pareadas, entre los valores previos al tratamiento y posteriores a este en cada uno de los grupos, y se empleó la prueba ANOVA para comparar las diferencias promedio entre los tres grupos.

Los 300 pacientes incorporados completaron el estudio. Las diferencias en los valores de TG, HDLc y VP antes y después del tratamiento no fueron significativamente diferentes en el grupo tratado con tamsulosina, mientras que los niveles de TG y el volumen prostático sí fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron estatinas y la terapia combinada. El descenso más pronunciado se observó en

los valores de $Q_{\text{máx}}$ en los tres grupos, aunque fue mayor en el grupo que recibió tamsulosina y atorvastatina. También hubo cambios significativos en el IPSS, PVR y QoL.

Al comparar los grupos tratados no se observaron diferencias significativas en el volumen prostático, aunque la terapia combinada fue superior al resto de los tratamientos respecto del $Q_{\text{máx}}$; en este grupo también se registraron mejoras en el IPSS y la QoL. No hubo discontinuaciones debido a eventos adversos.

Los alfa bloqueantes son fármacos empleados en el tratamiento de los STUI asociados con HPB, los cuales actúan inhibiendo el tono simpático de los músculos prostáticos y del tracto urinario. Los factores que afectan la eficacia de estos fármacos no han sido totalmente dilucidados, y se ha demostrado en ensayos clínicos que el SM empeora los síntomas obstructivos de la HPB y la respuesta al tratamiento. El nexo entre ambas alteraciones sería la inflamación y los niveles altos de citoquinas inflamatorias. Además de reducir los niveles de colesterol, las estatinas tienen efectos antiinflamatorios, estimulantes de la adhesión celular y de la proliferación del músculo liso y proapoptóticos.

Estudios en modelos de animales han demostrado que la disminución de la relajación en respuesta a la acetilcolina en ratas adultas mejoró significativamente al administrar pravastatina. En otros trabajos se encontró que la hipercolesterolemia produce cambios histológicos similares a la hiperplasia en la próstata de ratas. Estos hallazgos proveyeron el marco teórico para este estudio.

Los resultados de los estudios clínicos que evaluaron la eficacia de las estatinas en la HPB fueron controvertidos. Algunos autores han demostrado la eficacia de la atorvastatina y la simvastatina para el alivio de los síntomas de este cuadro clínico en hombres ancianos con SM, y la relación entre la eficacia y la acción hipolipemiente.

Un estudio retrospectivo encontró que los pacientes tratados con estatinas tenían menor incidencia acumulada de STUI moderados y graves, en comparación con los pacientes que no recibieron estatinas. Por otro lado, algunos autores han demostrado que la administración de lovastatina en estos individuos no tiene efectos en el IPSS y el volumen prostático; se han informado resultados similares con atorvastatina.

Se definieron a los pacientes respondedores al tratamiento como aquellos que tuvieron disminución en el IPSS y aumento en el $Q_{\text{máx}}$ desde el inicio del estudio hasta su finalización. Se observaron mejoras significativas en el IPSS y el $Q_{\text{máx}}$ en todos los grupos, aunque la combinación tuvo mejores resultados. Esto se debería a los mecanismos antiinflamatorios e hipolipemiantes de las estatinas.

En conclusión, las estatinas son eficaces en el tratamiento de la HPB asociada con SM en pacientes en los que el alfa bloqueante no es eficaz. Son necesarios más estudios para obtener información más detallada.



Contacto directo

Trabajos Distinguidos Urología 8 (2019) 27

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	Endometriosis ureteral	● Dra. V. V. Palla. Department of Obstetrics and Gynecology, Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall gGmbH, Schwäbisch Hall, Alemania
B	Ejercicios de entrenamiento para la incontinencia...	● Dra. D. M. Kamel. Department of Physical Therapy for Obstetrics and Gynecology, Cairo University, El Cairo, Egipto
1	¿El Ultrasonido Renal y Vesical Podría Reemplazar...	● Dr. W. S. Tang. Division of Surgery and Interventional Science, University College of London, Londres, Reino Unido
2	Las Cicatrices Vaginales Pueden Causar...	● Min. G. William. Ministry of Health, Sudan St, Addis Ababa, Etiopía
3	Dilatación Prenatal de las Vías Urinarias	● Dr. A. Balthazar. Division of Urology, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, EE.UU.
4	Prostatectomía Radical o Vigilancia Activa...	● Dr. A. Bill Axelson. Department of Surgical Sciences, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suecia
5	Curva de Aprendizaje Institucional de la Biopsia...	● Dr. X. Meng. Department of Urology, New York University Langone Health, Nueva York, EE.UU.
6	Precauciones Necesarias para la Litotricia...	● Dr. M. M. Elawdy. Department of Urology, Sohar Hospital, Sohar, Oman.
7	Tratamiento Focalizado en Pacientes con Cáncer...	● Dr. H. Ashmed. Imperial Urology, Charing Cross Hospital Campus, Imperial College London, Londres, Reino Unido
8	Edad Reproductiva Avanzada, Reproducción Asistida...	● Dr. A. A. Kapadia. Oregon Health & Science University, Department of Urology, Portland, EE.UU.
9	Papilomavirus e Infertilidad Masculina	● Dr. A. Salonia. Università Vita-Salute San Raffaele, Urological Research Institute (URI), IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italia
10	Combinaciones de Fármacos para Enfermedades...	● Dr. S. S. Cakir. Department of Urology, Okmeydani Training and Research Hospital, Istanbul, Turquía

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 8 (2019) 28

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 el estudio diagnóstico de elección en los pacientes con hematuria microscópica y cáncer de vejiga?	A) La urografía por tomografía computarizada. B) El ultrasonido renal y vesical. C) Todos se asocian con el mismo rendimiento diagnóstico. D) La resonancia magnética. E) La cistoscopia.
2	¿Cuál de los siguientes es el síntoma clásico del síndrome de la vagina anclada?	A) Incontinencia masiva al levantarse a la mañana. B) Micción imperiosa durante la noche. C) Polaquiuria y tenesmo durante el día. D) Todas son correctas. E) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.
3	¿Cuál de las siguientes no es una causa habitualmente asociada con la dilatación bilateral grave de la vía urinaria en el recién nacido?	A) Atresia uretral. B) Síndrome de VATER. C) Síndrome del abdomen en ciruela pasa. D) Válvulas uretrales posteriores. E) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.
4	¿Cuál es el promedio de años de vida que se ganan con la prostatectomía radical los pacientes con cáncer de próstata localizado?	A) 1.9 años. B) 2.9 años. C) 3.9 años. D) 4.9 años. E) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.
5	¿Cuál es la principal crítica que se le hace a la técnica de biopsia de próstata dirigida por resonancia magnética por imágenes de ultrasonido por fusión (BRMUS)?	A) Necesidad de personal altamente capacitado. B) Baja definición de las imágenes. C) Costo del equipo. D) Falta de observación de focos clínicamente significativos. E) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	La cistoscopia.	Los estudios por imágenes no se asocian con precisión diagnóstica suficiente para la detección del cáncer de vejiga.	E
2	Incontinencia masiva al levantarse a la mañana.	El síntoma clásico del síndrome de la vagina anclada es la pérdida masiva e incontrolable de orina inmediatamente después de levantarse de la cama en la mañana.	A
3	Síndrome de VATER.	El hallazgo de una dilatación prenatal de la vía urinaria bilateral y grave (riones, uréteres y vejiga), con el llamado signo del ojo de la cerradura y con disminución de la cantidad de líquido amniótico, indica la presencia de obstrucción de las vías urinarias inferiores, que puede responder a varias causas, entre ellas a válvulas uretrales posteriores, a atresia uretral y al síndrome del abdomen en ciruela pasa.	B
4	2.9 años.	Según un estudio, en los hombres con cáncer de próstata localizado detectado clínicamente y una expectativa de vida larga el beneficio de la prostatectomía radical parecería ser considerable, con un promedio de 2.9 años de vida ganados.	B
5	Falta de observación de focos clínicamente significativos.	La principal crítica hacia la técnica de BRMUS tiene que ver con el hecho de que algunos cánceres de próstata clínicamente significativos no son observados, en comparación con los resultados obtenidos por ultrasonido.	D

VESICARE®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto de **VESICARE®** contiene Solifenacina succinato 5-10 mg y excipientes. **INDICACIONES:** Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Adultos: La dosis recomendada es de 5 mg de Succinato de Solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg. Niños y adolescentes: **VESICARE®** no debe ser usado en niños. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) no deben recibir más de 5 mg una vez al día. **VESICARE®** se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías: Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes, pacientes sometidos a hemodiálisis, pacientes con insuficiencia hepática grave, pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Antes de iniciar el tratamiento con **VESICARE®** deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado. El máximo efecto de **VESICARE®** puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento. Debe usarse con precaución en pacientes con: Obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria, trastornos obstructivos gastrointestinales, riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida, insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina ≤ 30 ml/min.), insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bifosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis, neuropatía autonómica. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurogénica. Se observó prolongación de QT y taquicardia ventricular en torsión de punta (Torsade de Pointes) en pacientes con factores de riesgo, como síndrome de QT prolongado e hipopotasemia preexistentes. Este medicamento no debe administrarse a pacientes con problemas genéticos raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa. Interacciones farmacológicas. La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con **VESICARE®** (Solifenacina succinato) antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos. La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos como los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol); o aquellos con elevada afinidad por el CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, diltiazem), e inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina). No se observó interacción entre Solifenacina y anticonceptivos orales, warfarina y digoxina. Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por tanto debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. Lactancia. No se dispone de datos sobre la excreción de solifenacina en la leche materna. Debe evitarse el uso de **VESICARE®** durante la lactancia. Efectos sobre la capacidad de conducir maquinarias. Dado que al igual que otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa y de forma poco frecuente, somnolencia y fatiga, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. **REACCIONES ADVERSAS:** Solifenacina puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis. Trastornos Gastrointestinales: Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, enfermedades de reflujo gastroesofágico, garganta seca, obstrucción colónica, impactación fecal, vómitos, íleo, molestia abdominal. Infecciones e Infestaciones: infección de las vías urinarias, cistitis. Trastornos del sistema inmunitario: reacción anafiláctica. Trastornos metabólicos y alimentarios: falta de apetito, hiperpotasemia. Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, estado de confusión, delirio. Trastornos del Sistema Nervioso: somnolencia, disgeusia, mareos, cefalea. Trastornos oculares: visión borrosa, ojos secos, glaucoma. Trastornos cardíacos: torsades de pointes, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, fibrilación auricular, palpitaciones, taquicardia Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: cansancio, edema periférico. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad nasal, distonía. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: piel seca, prurito, erupción cutánea, eritema multiforme, urticaria, angioedema, dermatitis exfoliativa. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular. Trastornos renales y urinarios: dificultad de micción y retención urinaria, insuficiencia renal. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** envases de 5 mg y 10 mg conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos. 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: Ago-2018.

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 - Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg. **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: Mirabegron puede aumentar la presión arterial. Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con **MYRBETRIC®**, especialmente en pacientes con hipertensión. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg). -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, flecaína, 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. Frecuentes observadas durante la experiencia post comercialización: náuseas, estreñimiento, diarrea, cefalea, mareo. 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. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **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: Jun-2017.

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 / ADMINISTRACION:** Uso oral. Un comprimido diario. Se puede ingerir independientemente de las comidas. El comprimido debe ingerirse entero y no debe masticarse ni triturarse. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina o a cualquiera de los excipientes. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Como sucede con otros bloqueantes alfa 1, se puede presentar una reducción de la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento con **OMNIC OCAS®** 0,4, que raramente podría provocar un síncope. Ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) el paciente debe acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido. Antes de iniciar la terapia con **OMNIC OCAS®** 0,4, el paciente debe ser examinado para excluir la presencia de otras condiciones, las cuales pueden originar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Antes y después del tratamiento debe procederse a la exploración por tacto rectal y, en caso de necesidad, la determinación del antígeno específico de próstata (PSA). El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (aclaramiento de creatinina de < 10 ml/min) debe ser abordado

con precaución, ya que estos pacientes no han sido estudiados. En algunos pacientes que reciben tratamiento con clorhidrato de tamsulosina o que han recibido este tratamiento anteriormente, se ha observado durante cirugías de cataratas y glaucoma el síndrome del iris flácido intraoperatorio (SIFI, una variante del síndrome de pupila pequeña). El SIFI puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante la operación y después de ella. Se considera conveniente interrumpir el tratamiento con clorhidrato de tamsulosina 1 o 2 semanas antes de la cirugía de cataratas o glaucoma, aunque no se han establecido su beneficio. También se han comunicado casos de SIFI en pacientes que habían suspendido la administración de tamsulosina durante un período más prolongado antes de la cirugía. No se recomienda el inicio del tratamiento con clorhidrato de tamsulosina en pacientes que tienen programada una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante las evaluaciones prequirúrgicas, los equipos de oftalmólogos y cirujanos deben considerar si los pacientes que tienen programada una cirugía de cataratas o glaucoma están recibiendo o han recibido tratamiento con tamsulosina, a fin de garantizar que se apliquen las medidas adecuadas para tratar el SIFI durante la cirugía. No debe administrarse el clorhidrato de tamsulosina en combinación con potentes inhibidores de la CYP3A4 en pacientes con un fenotipo con actividad metabólica deficiente de la CYP2D6. El clorhidrato de tamsulosina debe utilizarse con precaución cuando se combina con inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4. Interacciones medicamentosas: Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos. No se han descrito interacciones en la administración simultánea de clorhidrato de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipina o teofilina. La administración de cimetidina en forma concomitante produce una elevación de los niveles en plasma de tamsulosina, mientras que con la furosemida, los niveles se mantienen dentro de los límites normales. In vitro, ni el diazepam, ni el propranolol, la triclormetazida, la clormadinona, la amitriptilina, el diclofenaco, la glibenclámda, la simvastatina ni la warfarina modifican la fracción libre de tamsulosina en plasma humano. La tamsulosina tampoco modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetazida ni clormadinona. No obstante, es posible que el diclofenaco y la warfarina aumenten la velocidad de eliminación de la tamsulosina. La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con potentes inhibidores de la CYP3A4 puede aumentar la exposición al clorhidrato de tamsulosina. La administración concomitante con ketoconazol (un potente inhibidor conocido de la CYP3A4) aumentó 2,8 y 2,2 veces el AUC y la C_{máx} del clorhidrato de tamsulosina, respectivamente. No debe emplearse el clorhidrato de tamsulosina en combinación con potentes inhibidores de la CYP3A4 en pacientes con un fenotipo con actividad metabólica deficiente de la CYP2D6. El clorhidrato de tamsulosina debe utilizarse con precaución cuando se combina con inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4. La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con paroxetina, potente, inhibidor conocido de la CYP2D6, aumentó 1,3 y 1,6 veces la C_{máx} y el AUC de la tamsulosina, respectivamente, pero estos aumentos no se consideran clínicamente relevantes. La administración concurrente de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 podría dar lugar a efectos hipotensores. Fertilidad, embarazo y lactancia: El Omnic Ocas no está indicado para usarse en mujeres. Se han observado trastornos en la eyaculación en estudios clínicos a corto y largo plazo con tamsulosina. Se han informado eventos de trastornos de eyaculación, eyaculación retrógrada y ausencia de eyaculación en la fase posterior a la autorización. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en este aspecto los pacientes deben ser conscientes de que pueden producirse mareos. REACCIONES ADVERSAS: Se han observado con mayor frecuencia los siguientes eventos adversos: mareo (1,3%), alteraciones de la eyaculación, que incluyen eyaculación retrógrada y ausencia de eyaculación. Experiencia posterior a la comercialización: Además de los eventos adversos detallados anteriormente, se informaron fibrilación ventricular, arritmia, taquicardia y disnea en asociación con el uso de la tamsulosina. Puesto que estos eventos notificados espontáneamente se han producido durante la experiencia posterior a la comercialización a nivel mundial, no es posible determinar de manera confiable la frecuencia de los eventos ni el papel de la tamsulosina en su origen. Sobredosis: La sobredosis de clorhidrato de tamsulosina puede resultar potencialmente en severos efectos hipotensivos. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. 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: Mayo-2018.

VESOMNI®: Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Solifenacina succinato 6 mg – Tamsulosina clorhidrato 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 triture 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 alfa 1, 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 alfa 1 podría producir efectos hipotensores. El diclofenaco 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. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. 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: Ene-2018



NUEVA COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON STUI/HPB



- Reduce los síntomas de urgencia y frecuencia medidos por TUFS¹
- 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



Para más información
sobre VESOMNI®
visite www.gador.com.ar

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 result from the randomized controlled NEPTUNE trial. Eur Urol. 2013 Dec;64(6):1003-12. **2.** Drake MJ et al; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol; 2015 Feb;67(2):262-70. **3.** Prospecto Vesomni Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Ene-2018 STUI: Síntomas de Tracto Urinario Inferior / HPB: Hiperplasia Prostática Benigna / TUFS: Score Total de Urgencia y Frecuencia / IPSS: Score Internacional de Síntomas Prostáticos / RUA: Retención Urinaria Aguda.

Un enfoque
diferente para la
Vejiga Hiperactiva



Myrbetric[®] mirabegron 25 / 50 mg

El primer y único agonista $\beta 3$ 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



Para más información
sobre Myrbetric[®]
visite www.gador.com.ar



PRESENTACIONES
25 / 50 mg

Por 30 comprimidos
de liberación
prolongada

ÚNICO
en Argentina

Referencias: 1. Prospecto Myrbetric. Gador S.A. Fecha de última revisión junio 2017. 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 $\beta(3)$ - adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol. 2013; 63 (2): 283-95.

Siguiendo pautas internacionales, Myrbetric[®] se encuentra adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador: farmacovigilancia@gador.com.ar/0800-220-2273 (CARE)

(*) Al mes de agosto 2018