

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Urología

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

Volumen 8, Número 2, Febrero 2018

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Terapia endovesical para el tratamiento del cáncer recurrente de vejiga
Jorge García Rodríguez, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Tratamiento con Bloqueantes Alfa de la Hiperplasia Prostática Benigna
Lepor H
Urologic Clinics of North America
43(3):311-323, Ago 2016 10

2 - Recomendaciones 2016 de la European Association of Urology sobre el Papel de la Urodinamia en la Evaluación de la Incontinencia Urinaria
Nambiar A, Lemack G, Chapple C, Burkhard F
European Urology 71(4):501-503, Abr 2017 13

3 - Asociaciones Familiares entre el Cáncer de Próstata y otros Tumores
Frank C, Sundquist J, Hemminki A, Hemminki K
European Urology 71(2):162-165, Feb 2017 15

4 - Riesgo de Toxicidad Grave en Asociación con la Terapia de Privación de Andrógenos Intermitente o Continua para el Cáncer de Próstata Avanzado: Estudio de Población
Tsai H, Pfeiffer R, Potosky A y col.
The Journal of Urology 197(5):1251-1257, May 2017 16

5 - Recomendaciones 2016 de la European Association of Urology (EAU) para el Tratamiento Médico Expulsivo de la Ureterolitiasis
Türk C, Knoll T, Mc Clinton S y col.
European Urology 71(4):504-507, Abr 2017 19

Novedades seleccionadas

6 - Eficacia de la Solifenacina en Niños con Vejiga Hiperactiva
Newgreen D, Bosman B, Rittig S y col.
European Urology 71(3):483-490, Mar 2017 21

7 - Uso del Arándano en la Prevención de las Infecciones Recurrentes del Tracto Urinario
Chughtai B, Howell A, Thomas D, Blumberg J
Urology 103:2-3, May 2017 23

8 - Terapia Combinada con Mirabegrón y Solifenacina en Pacientes con Vejiga Hiperactiva e Incontinencia Urinaria
Drake M, Chapple C, MacDiarmid S y col.
The Journal of Urology 197(3):767-768, Mar 2017 23

9 - Tratamiento de la Vejiga Hiperactiva en los Enfermos con Hiperplasia Prostática Benigna
Kosilov K, Loparev S, Ivanovskaya M, Kosilova L
American Journal of Men's Health
10(2):157-163, Mar 2016 26

Contacto directo 28

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 29

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria4
Anatomía PatológicaA
Atención Primaria5, 8, 9
Bioquímica3, 4, 7
Cardiología4, 6
Diabetología4
Diagnóstico por Imágenes2, 5
Diagnóstico por Laboratorio3, 4, 7
Educación Médica4, 7
Endocrinología y Metabolismo4
Epidemiología3, 4, 7, 9
Farmacología1, 4-6, 8, 9
Genética Humana3
GeriatríaA, 4, 5, 8, 9
Infectología7
InmunologíaA
Medicina Familiar3, 6, 8, 9
Medicina Farmacéutica4, 6, 8, 9
Medicina InternaA, 3, 4, 7, 8
Nefrología y Medio Interno5
Obstetricia y Ginecología7, 8
OncologíaA, 3, 4
Osteoporosis y Osteopatías Médicas4
Pediatría6
Salud Pública3, 4, 7



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

Vesicare®
Solifenacina 5/10 mg

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.

Myrbetric®
mirabegron 25 / 50 mg

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

Omnice Ocas®
Tamsulosina 0,4 mg

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

Vesomni®
Solifenacina 6 mg / Tamsulosina OCAS 0,4 mg

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 Ene-2006. 2. Prospecto Myrbetric®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Oct-2015.

3. Prospecto Omnic® Ocas, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Oct-2005. 4. Prospecto Vesomni®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Oct-2014.

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

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

Registro Nacional de la Propiedad
Intelectual en trámite. Hecho el depósito
que establece la ley Nº 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
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción
total o parcial por cualquier medio sin
previa autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Urología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

Comité de expertos

Carlos Alberto Acosta Güemes, Jesús María 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 Firnbach Pasqualotto
São Paulo, Brasil

Jonathan M. Chalett
Tacoma, EE.UU.

Jorge Jaspersen-Gastélum
México D.F., México

José Antonio Portillo Martín
Santander, España

José Luis Guate Ortiz
Avilés, España

Juan C. Calamera
Buenos Aires, Argentina

Juha Koskimäki
Tampere, Finlandia

Karl J. Kreder
Iowa, EE.UU.

Laurence Levine
Chicago, EE.UU.

Louise Harding
Londres, Inglaterra

Martyn A. Vickers
Massachusetts, E.UU.

Petros Perimenis
Patras, Grecia

Phei Lang Chang
Taipei, Taiwán

Sava V. Perovic
Belgrado, Yugoslavia

William Buckett
Montreal, Canadá

Fuentes científicas

Acta Dermato-Venereológica

Acta Ginecológica

Actas Urológicas Españolas

Aging Clinical and Experimental
Research

Aging Male

American Journal of Cancer

American Journal of Geriatric
Pharmacotherapy

Andrologia

Annales d'Endocrinologie

Annals of Clinical & Laboratory Science

Annual Review of Medicine

Anticancer Research

Archives of Internal Medicine

Archivio Italiano di Urologia e Andrologia

Archivos Españoles de Urología

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Asian Journal of Surgery

Best Practice & Research Clinical
Obstetrics & Gynaecology

BMJ

British Journal of Urology

Bulletin du Cancer

Cancer

Cancer Biotherapy &
Radiopharmaceuticals

Cancer Cell

Cancer Investigation

Chinese Medical Journal

Climacteric

Clinical & Translational Oncology

Clinical Endocrinology

Clinical Medicine

Clinical Therapeutics

CNS Drug Reviews

CNS Drugs

Drug Safety

Drugs

Drugs & Aging

European Journal of Cancer

European Urology

European Urology Today

Experimental Oncology

Fertility and Sterility

Gynecologic Oncology

Gynecological Endocrinology

Human Reproduction

Indian Journal of Cancer

Indian Journal of Pharmacology

Indian Journal of Surgery

Indian Journal of Urology

International Brazilian Journal of Urology

International Journal of Fertility

International Journal of Fertility
and Women's Medicine

International Journal of Gynecological
Cancer

International Journal of Gynecology
& Obstetrics

International Journal of Impotence
Research

International Journal of Men's Health

JAMA

Jornal Brasileiro de Urologia

Journal of Clinical Oncology

Journal of Internal Medicine

Journal of International Medical
Research

Journal of Nutrition and Aging

Journal of Obstetrics and Gynaecology

Journal of Postgraduate Medicine

Journal of Reproductive Immunology

Journal of Reproductive Medicine

Journal of Sexual Medicine

Journal of the National Cancer Institute

Journal of the Turkish German
Gynecological Association

Journal of Urology

Journal of Women & Aging

Lancet

Lancet Oncology

Maturitas

Medicina-Buenos Aires

Medicinal Research Reviews

Menopause

New England Journal of Medicine

Obstetrics & Gynecology

Obstetrics and Gynecology Clinics
of North America

Oncogene

Oncology

Onkologie

Orthopedics

Pharmacoeconomics

Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Pharmacotherapy

Physics in Medicine & Biology

Postgraduate Medical Journal

Prostate

Prostate Cancer and Prostatic Diseases

QJM

Radiographics

Radiography

Radiology

Radiotherapy & Oncology

Reproducción

Reproduction

Reproductive Biology and Endocrinology

Revista Argentina de Endocrinología
y Metabolismo

Revista Argentina de Medicina

Revista Argentina de Urología

Revista Brasileira de Ginecologia e
Obstetricia

Revista Brasileira de Medicina

Revista Colombiana de Cirugía

Revista Cubana de Endocrinología

Revista de Medicina Interna

Revista de Oncología

Salud(i)Ciencia

Salud(i)Ciencia-Claves de
Endocrinología

Scandinavian Journal of Surgery

Scandinavian Journal of Urology and
Nephrology

Trabajos Distinguidos serie Cardiología

Trabajos Distinguidos serie Cirugía

Trabajos Distinguidos serie Clínica
Médica

Trabajos Distinguidos serie Diabetes

Trabajos Distinguidos serie Factores de
Riesgo

Trabajos Distinguidos serie Obstetricia y
Ginecología

Trabajos Distinguidos serie Oncología

Tumor Research

Urologic Clinics of North America

Urology

Women & Health

World Journal of Urology

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

A - Terapia endovesical para el tratamiento del cáncer recurrente de vejiga

Intravesical therapy for the treatment of recurrent bladder cancer

Jorge García Rodríguez

Médico Adjunto, Servicio Urología I, Oncología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Jesús María Fernández Gómez, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Safwan Escaf Barmadah, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Roberto Carlos González Álvarez, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Antonio Jalón Monzón, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Javier Regadera Sejas, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

José Luis Martín Benito, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Enviar correspondencia a: Jorge García Rodríguez, Hospital Universitario Central de Asturias, 33010, Oviedo, España
jgrmed@hotmail.com

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Introduction: We assessed the predictive factors for recurrence of non-muscle invasive bladder cancer, and the effect of intravesical therapy. **Material and methods:** We examined 419 bladder neoplasms. Univariate and multivariate analyses were done on 24 variables of these bladder neoplasms, and various treatments were assessed. **Results:** There were significant differences in the disease-free interval before recurrence, which was shorter in tumors recurring within 12 months, in multiple tumors (3 or more tumors), and bladder dome cancers. Also, there were statistically significant differences when two homogeneous groups of surgeons were studied. Intravesical instillation therapy increased time to relapse as an independent factor. A significant delay in recurrence was demonstrated when high BCG doses and maintenance treatment were used. **Conclusions:** Independent factors associated with shorter disease-free interval before recurrence were the following: cancer relapse within the first year, multiple tumors, surgical procedure, non-use of bladder washing, treatment with low BCG doses, and induction intravesical therapy vs. maintenance treatment. Intravesical instillations using high BCG doses and BCG maintenance treatment, increased the period of time before relapse.

Key words: superficial bladder cancer, recurrence, intravesical instillation

Resumen

Introducción: Evaluamos, en cuanto a recurrencia, los factores pronósticos en el cáncer vesical no infiltrante de músculo y el efecto de la terapia intravesical. **Material y métodos:** Estudiamos 419 neoplasias vesicales. Realizamos análisis univariados y multivariados sobre 24 variables de estas neoplasias y valoramos distintos tratamientos. **Resultados:** Existieron diferencias significativas en el tiempo libre hasta la recurrencia, que fue menor en los tumores que recurrieron en menos de 12 meses, en los tumores múltiples (3 o más tumores) y de cúpula; además, existieron diferencias estadísticamente significativas cuando se estudiaron dos grupos homogéneos de cirujanos. El empleo de instilaciones vesicales incrementó de forma independiente el tiempo hasta la recidiva. Se demostró que la recurrencia se produjo significativamente más tarde cuando se habían empleado dosis altas de BCG y terapia de mantenimiento. **Conclusiones:** Los siguientes factores resultaron independientes para explicar menor tiempo libre hasta la recurrencia superficial: recidiva en el primer año, multiplicidad, técnica quirúrgica, no empleo de lavados intravesicales, tratamiento con dosis bajas de BCG y terapia de inducción frente a mantenimiento. El empleo de instilaciones vesicales, con dosis altas de BCG y terapia de mantenimiento, incrementó de forma independiente el tiempo hasta la recidiva.

Palabras clave: cáncer vesical superficial, recurrencia, instilación endovesical

Introducción

Al 70% de los pacientes con cáncer vesical se les diagnostican tumores que no infiltran el músculo, es decir limitados al epitelio vesical (Ta) o a la lámina propia (T1). Luego de la resección transuretral (RTU) entre el 50% y el 70% recurrirá dentro de los primeros cinco años.

La tendencia a la recurrencia se sitúa en torno del 60% al 90%;¹ para los Ta llega al 50% y para los T1 supera

el 70%. Si consideramos el grado, los tumores G1-2 mostrarán tasas de recurrencia cercanas al 50%-60%, mientras que los de alto grado (G3), hasta de un 80%.² Distintos factores influyen sobre la tasa de recurrencia.³⁻⁷ Analizamos estos factores y la influencia de los tratamientos intravesicales sobre el tiempo libre de enfermedad.^{8,9} Fundamentalmente, valoramos la terapia con mitomicina C (MMC) y la inmunoterapia con BCG (bacilo

de Calmette-Guérin), utilizados ambos en forma de instilación vesical.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo a partir de la base de datos de tumores vesicales no infiltrantes de músculo correspondiente a pacientes del Hospital Universitario Central de Asturias, entre 1987 y 2002. Revisamos 473 tumores de los que 419 fueron útiles para el estudio. Evaluamos 24 variables de cada neoplasia, según sus características y evolución (Tabla 1). Para su clasificación nos basamos en el sistema TNM de 2002.¹⁰

Tabla 1. Variables en estudio.

Tipo	Primario o recidiva
Nº de recidiva	Nº
Meses hasta recurrencia actual desde última recidiva	Tiempo libre de enfermedad desde la recurrencia anterior
Tiempo total desde el diagnóstico	Tiempo desde el diagnóstico hasta la recidiva actual
Tratamientos adyuvantes previos	Sí/No
Sexo	Varón/Mujer
Edad	
Factores de riesgo	Tabaco/ocupacional/no
Tamaño del mayor tumor	> 3 cm/< 3 cm
Localización	Laterales/fondo-suelo/trígono/uretra prostática/cuello/cúpula/papilomatosis
Grado	G1/G2/G3
T (estadio tumoral)	Ta/T1/NBPM
Cis	Sí/No
Lavados	Tratamiento endovesical, tipo y dosis
Tipo	Inducción - Mantenimiento
Cirujano	
Recurrencia	Tumor recurrió o no y si la recidiva fue superficial o profunda
Tiempo de recurrencia	Tiempo hasta la siguiente recurrencia
Recurrencia en tracto urinario superior	Sí/No
Recurrencia en grado	Grado en que recurrió
Tiempo de seguimiento total	Tiempo transcurrido desde el actual tumor primario/recurrente hasta el final del seguimiento
Numero de recurrencias posteriores	Número de veces que el tumor recurrió durante su seguimiento
Tiempo de seguimiento libre de enfermedad	Meses sin enfermedad hasta el final del seguimiento
Estado actual	Vivo - Fallecido - Perdido

NBPM, neoplasia de bajo poder de malignidad.

Según nuestro esquema de tratamiento, luego de la RTU utilizamos una instilación de MMC para evitar la implantación celular en pacientes con riesgo bajo y moderado. En función de las características del tumor, iniciamos terapia adyuvante con 81, 54 o 27 mg de BCG con un ciclo inicial de 6 instilaciones y programas de mantenimiento en algunos casos (3 instilaciones quincenales a los 3, 6, 9 y 12 meses). También se utilizó MMC 40 mg con programas de 6 instilaciones semanales, con mantenimiento (1 cada 3 meses hasta 3 años) o sin mantenimiento. En 219 casos (52.3%) se empleó un tratamiento intravesical. La BCG representó el 63.5% de todos los tratamientos (se empleó en el 33.2% del total de pacientes), utilizando 81 mg en 87 casos y dosis más bajas en 52. Se empleó quimioterapia intravesical en 80 pacientes (19.1% del total), fundamentalmente MMC.

Utilizamos el programa SPSS, versión 11. Consideramos significación estadística cuando el valor de p fue menor de 0.05. Utilizamos la prueba de Student para comparar las medias de dos categorías dentro de una misma variable dependiente y el análisis de la varianza (razón F) para

comparar más de dos medias. Para conocer la asociación entre variables realizamos tablas de contingencia y la prueba de χ^2 al cuadrado de Pearson. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Por último, consideramos las variables que fueron significativas en el análisis univariado como covariables en la prueba del modelo de riesgos proporcionales de Cox, con la intención de cuantificar los riesgos relativos (*odds ratios* [OR]) y los intervalos de confianza (IC) del 95% de recurrencia.

Resultados

Encontramos 223 tumores primarios y 196 recurrentes. En 256 casos (61.1%) se verificaron antecedentes de tabaquismo, y en 4 (1%) una posible influencia del ambiente laboral. En cuanto al número, en el 19.3% de los casos hallamos tumores múltiples (> 3). En la Tabla 2 se puede apreciar la distribución según estadio y grado.

Tabla 2. Distribución según estadio y grado.

	Frecuencia	%
NBPM	5	1.2
TaG1	51	12.2
T1G1	103	24.6
TaG2	13	3.1
T1G2	162	38.7
TaG3	6	1.4
T1G3	77	18.4
Tis aislado	2	0.5
Total	419	100.0

NBPM, neoplasia de bajo poder de malignidad.

El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 30 meses. Encontramos recurrencias en 223 pacientes (53.2%), que fueron superficiales en 182 casos (81.6%).

El número de veces que cada tumor había recurrido previamente (sin contar el primario) fue de 2.1 ± 1.67 (1-11); el tiempo de recurrencia previo fue de 20.3 ± 22.03 meses (2-120 meses). En los tumores que recurrieron, el tiempo libre de enfermedad o tiempo que tarda en recidivar el tumor desde el momento actual, fue de 24.87 ± 24.5 meses (3-120 meses), con una mediana de 12 meses, es decir que casi la mitad recurrieron en una mediana de 1 año.

En el análisis univariado encontramos, en los tumores recurrentes, una asociación significativa entre el sexo y el tiempo de recurrencia previo; en las mujeres fue 1.8 veces mayor el riesgo de recidiva en menos de 6 meses de la anterior.

Respecto del tiempo hasta la recurrencia, al analizar los posibles factores de riesgo encontramos un menor tiempo en tumores que habían recurrido en menos de 12 meses, múltiples (≥ 3) y tumores de cúpula.

Estudiamos la posible influencia de los distintos cirujanos en la evolución posterior; se estudiaron las curvas de recurrencia de cada urólogo incluido en la serie y se observaron las diferencias significativas descriptas. A partir de este dato creamos dos grupos homogéneos donde volvimos a observar estas diferencias (esta variable la definiremos como técnica quirúrgica).

Es importante reseñar que respecto del estadio, grado y presencia de carcinoma *in situ* no encontramos diferencias significativas en cuanto a recurrencia.

El empleo de instilaciones vesicales aumentó el tiempo hasta la recurrencia. La mediana de tiempo libre de en-

fermedad en los pacientes que no recibieron tratamiento fue de 18 meses y la de los que lo recibieron fue de 37 meses (Figura 1).

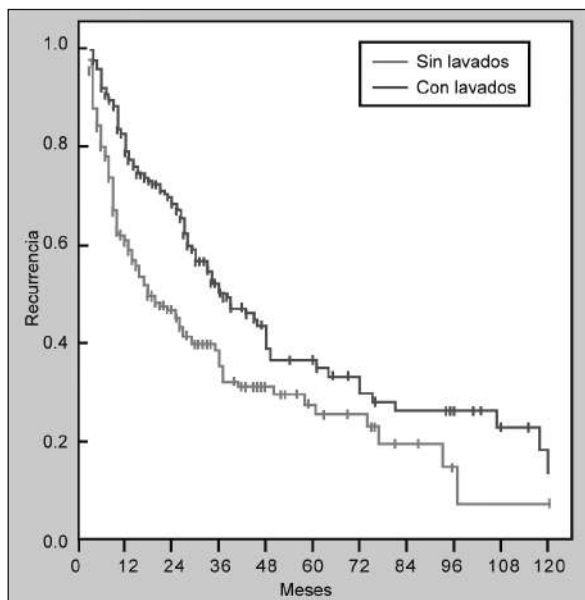


Figura 1. Tiempo hasta la recurrencia según se emplearan o no lavados vesicales tras la RTU, que muestran diferencias significativas ($p < 0.0001$).

Se demostró que existían diferencias significativas en el tiempo hasta la recurrencia al emplear BCG o quimioterapia, fundamentalmente MMC. La mediana de tiempo en quienes fueron tratados con BCG fue de 75 meses y de 45 meses si habían recibido quimioterapia intravesical, mientras que la mediana de tiempo de los que no recibieron tratamiento fue de 25 meses (Figura 2).

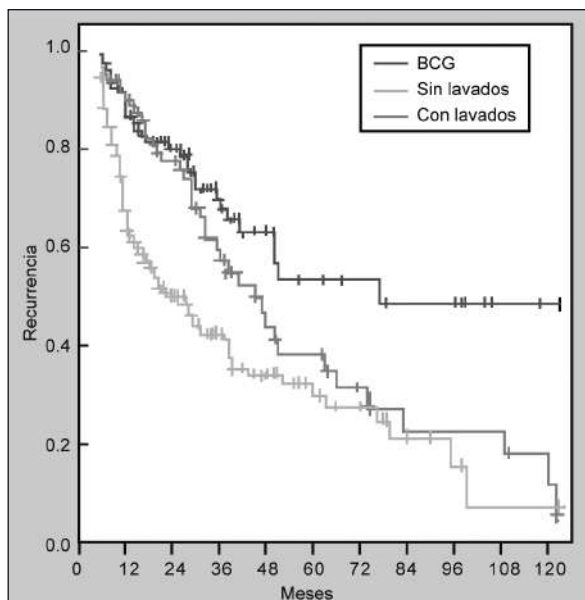


Figura 2. Tiempo hasta la recurrencia según se emplearan BCG, quimioterapia endovesical o no se usaran lavados, que muestra diferencias significativas ($p < 0.0001$).

El empleo de terapia intravesical fue más frecuente en tumores T1 y en los de alto grado. Encontramos que el 86% de tumores de alto grado (G3, Tis o ambos) había

sido sometido a lavado luego de la RTU vesical, frente a un 50% de tumores de grado II y un 32.5% de grado I. La probabilidad de recibir BCG era 3.5 veces mayor que la de recibir quimioterapia en los tumores Ta-1G3 o Tis (aislado o asociado). Sin embargo, esta probabilidad se invertía a favor de la quimioterapia en los tumores T1G1-2 y en las neoplasias TaG1-2.

En lo referente a las dosis empleadas de BCG, el 72.1% de los pacientes con tumores de alto grado recibió dosis altas, frente a un 20.2% de tumores T1G1-2. Se comprobó que existían diferencias significativas en el tiempo hasta la recurrencia, con un tiempo mayor en los pacientes que habían recibido dosis altas de BCG, frente a dosis bajas de BCG y a quimioterapia. Se reagruparon en dos grupos para el estudio multivariado, uno de ellos, el de BCG en dosis altas, y el otro, una combinación de tratamiento con BCG de baja dosis quimioterapia o nada, y se comprobó que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en el tiempo medio libre de enfermedad a favor del grupo de dosis altas de BCG (*log rank*: 23.73) (Figuras 3A y 3B).

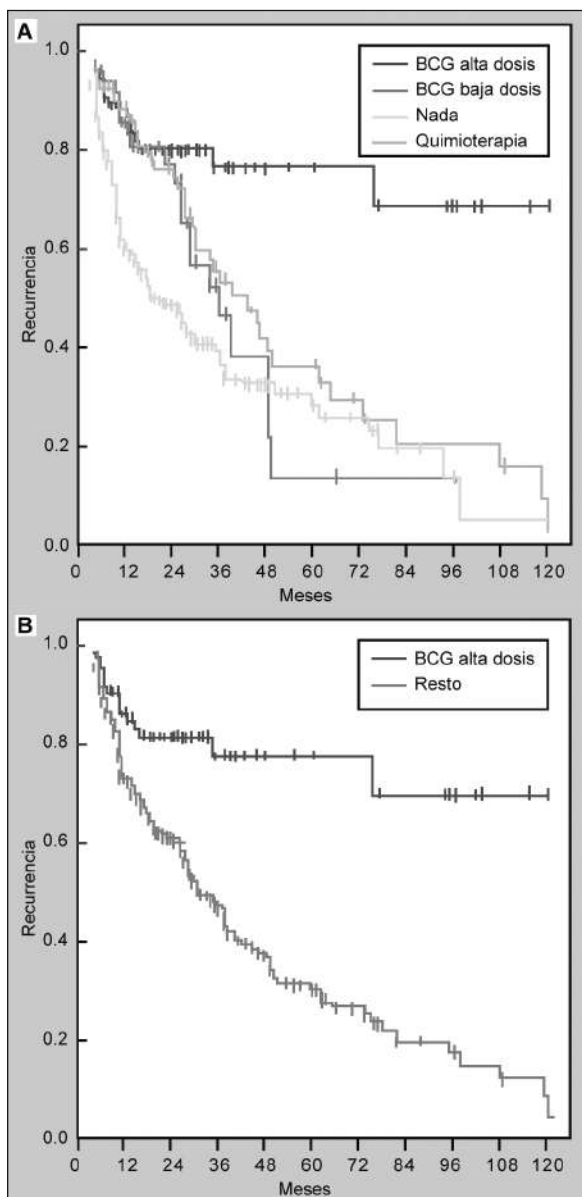


Figura 3. Tiempo hasta la recurrencia según se emplearan BCG a alta o baja dosis, quimioterapia endovesical o no se usaran lavados, que muestra diferencias significativas ($p < 0.0001$) (3A). Se reagruparon en casos que recibieron dosis altas de BCG y el resto, y nuevamente mostraron diferencias significativas ($p < 0.001$) (3B).

Al estudiar la duración del tratamiento intravesical, la terapia de mantenimiento demostró un mayor tiempo libre de enfermedad, con una mediana de 46 meses frente al tratamiento de inducción, con una mediana de 28 meses (Figura 4).

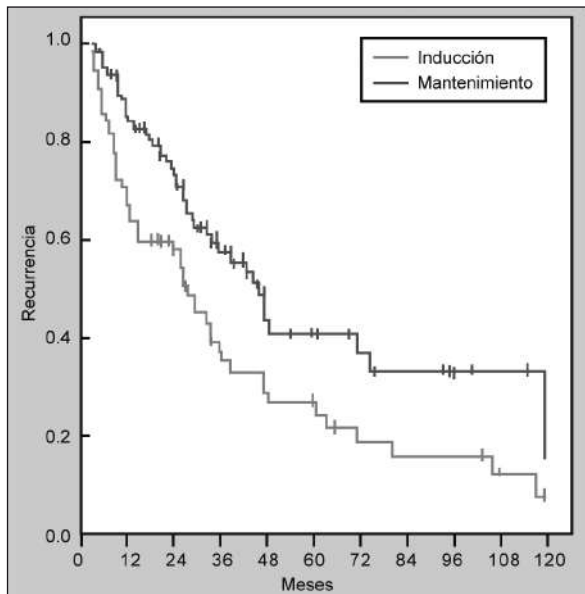


Figura 4. Tiempo hasta la recurrencia según se empleara terapia endovesical con protocolo de inducción (6 semanas) únicamente o con mantenimiento (más de 6 semanas), que muestra diferencias significativas ($p < 0.0035$).

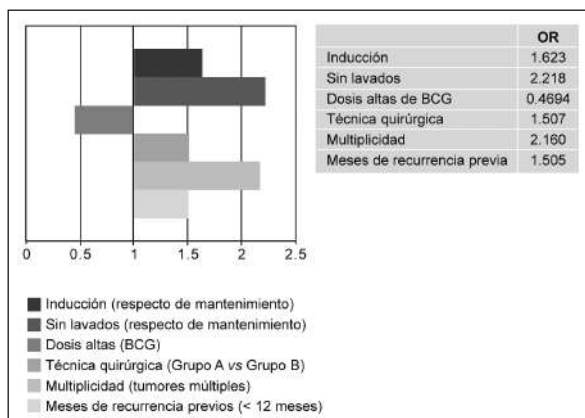


Figura 5. Variables independientes para la recurrencia en el modelo de riesgo proporcional de Cox, con los odds ratios (OR) correspondientes y su representación gráfica (dosis altas de BCG disminuyen el riesgo de recurrencia ($OR < 1$) y el resto de factores lo aumentan ($OR > 1$)).

Empleamos el modelo de riesgo proporcional de Cox para conocer las variables que podrían influir de forma independiente en el tiempo libre de enfermedad; escogimos, por su mayor concreción, el procedimiento por pasos hacia adelante (Wald), incluyendo como covariables de estudio aquellas variables que habían mostrado diferencias significativas en el estudio univariado de supervivencia (*log-rank*).

Al aplicar el modelo de riesgos de Cox los siguientes factores resultaron independientes para explicar menor tiempo libre hasta la recurrencia superficial: recidiva en el primer año, multiplicidad, técnica quirúrgica, no empleo de lavado intravesical, tratamiento con dosis bajas de BCG y terapia de inducción frente a mantenimiento. Basándonos en los riesgos relativos (OR) observamos como

factor claramente protector para la recurrencia el uso de BCG, con un $OR < 1$ (dosis altas de BCG disminuyen el riesgo de recurrencia, y el resto de factores lo aumentan [$OR > 1$]) (Figura 5).

Discusión

El estudio de los factores implicados en la recurrencia y la valoración de los posibles tratamientos adyuvantes centra varios trabajos recientes en tumores vesicales no infiltrantes de músculo. Así, un estudio del grupo CUETO sobre 1062 pacientes tratados con BCG, concluye que el sexo femenino, la tasa de recurrencia, la multiplicidad y la presencia de carcinoma *in situ* (Cis) son los factores con más peso en disminuir el tiempo libre de enfermedad.¹¹

De igual modo, observamos que la multiplicidad (3 o más tumores), el tamaño (mayor de 3 cm) y la recurrencia precoz, en los 6 primeros meses, resultaron ser factores independientes favorecedores de una recurrencia más temprana. Esto coincide con otros estudios, como los de la Asociación Europea de Urología, que consideran, por ejemplo, la alta frecuencia de recurrencias (3 primeros meses) como factor implicado en que el tumor se incluya dentro de los de alto riesgo.¹²⁻¹⁴

La influencia de la técnica quirúrgica, otra variable a considerar según nuestro estudio, se confirma en una revisión de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), que observó una gran variabilidad en cuanto a la recidiva en la primera cistoscopia de control a los 3 meses, y concluye que la calidad de la resección realizada por diferentes cirujanos podría explicar estas distintas tasas de recurrencia.¹⁵

Respecto del grado, los tumores de alto grado (G3) tienen una tendencia a la recurrencia de hasta el 80%.¹⁶ En nuestro estudio el grado no es un factor influyente en la recurrencia, ni siquiera cuando se considera el Cis aislado o asociado. Coincidimos con el trabajo de Millán-Rodríguez, que concluyó que el grado no influye en la recurrencia.¹²

El estadio tumoral representa otra variable pronóstica importante en diversos estudios de carcinoma superficial.⁷ Nosotros no hallamos diferencias significativas en el tiempo libre de enfermedad al considerar este factor.

Otro de los objetivos que nos planteamos en este estudio es valorar el empleo de la terapia intravesical adyuvante y su influencia sobre la recurrencia. Numerosos trabajos se han publicado a este respecto.^{9,13,17-22} En uno de esos trabajos, su autor concluye que el empleo de terapia intravesical podría reducir el riesgo de recurrencias;²² este hallazgo ha sido confirmado por otros estudios.²³

En primer lugar, consideramos el uso de terapia (MMC) en instilación inmediata luego de la RTU. Estudios como el realizado por la EORTC, con 1476 pacientes, en el que se compara RTU sola frente a RTU más instilación inmediata de un quimioterápico intravesical, concluyen que con la resección sola se producía una recurrencia del 48.4% frente al 36.7% en los pacientes que recibían una instilación posterior a la cirugía.²⁴ Nuestro grupo está a punto de publicar los resultados del tratamiento con una instilación luego de la RTU con MMC donde se pone de manifiesto un aumento en el tiempo hasta la recurrencia superficial, en coincidencia con otros trabajos publicados.^{25,26}

El empleo de instilaciones vesicales incrementó el tiempo hasta la recurrencia, con diferencias significativas al emplear BCG o quimioterapia, con clara ventaja para la BCG. A estas mismas conclusiones llegan otros estudios

como los realizado por Bohle, que demuestran una superioridad a favor de la BCG para la prevención de la recurrencia frente a la MMC.²⁷⁻²⁹

En nuestro estudio, la probabilidad de recibir tratamiento intravesical en tumores de alto grado fue significativamente mayor que la de no recibirla. Además, respecto del tipo de tratamiento, la probabilidad de recibir BCG fue 3.5 veces mayor a la de recibir quimioterapia en tumores de alto riesgo, indicaciones terapéuticas que coinciden con la mayoría de los trabajos publicados.^{9,21}

El tiempo de administración, así como la dosis de BCG, es objeto de numerosos estudios. A mayor tiempo de tratamiento, mayor intervalo libre de enfermedad, según nuestros resultados. La terapia de mantenimiento demostró un mayor tiempo libre de enfermedad, frente a la inducción. A esta conclusión se llega igualmente en distintas investigaciones, como la publicada por Koldziej y col., que sobre 155 pacientes con tumores de alto riesgo que se aleatorizaron para recibir RTU sola frente a RTU más terapia de mantenimiento con BCG, halló progresiones en el 23% frente al 8% de los pacientes.³⁰ Igualmente, el análisis realizado por Griffiths y col., sobre 135 pacientes con Cis divididos en grupos de tratamiento de inducción frente a mantenimiento, llega también a la conclusión de que la terapia de mantenimiento con BCG ofrece los mejores resultados en cuanto a recurrencia en los tumores de alto riesgo.³¹ Andius y col., sobre 236 pacientes con tumor papilar superficial, concluyen que aquellos con una primera cistoscopia negativa y terapia de mantenimiento con BCG tendrán mayor tiempo libre de enfermedad que los tratados sólo con un curso de inducción.³² De igual forma, Lamm comunica una supervivencia a los 4 años del 86% para el tratamiento con inducción frente al 92% para la terapia con mantenimiento.³³

El uso de dosis altas ha sido un tema de constante discusión. En 2005 se publicaron los últimos resultados, que concluyen que la dosis de 27 mg es tan efectiva como la de 81 mg en la prevención de la progresión en pacientes de alto riesgo.³⁴

Nosotros observamos un tiempo libre de enfermedad mayor en los pacientes que habían recibido dosis altas de BCG (81 mg), frente a los que recibieron dosis bajas y a los que recibieron quimioterapia. La terapia de mantenimiento con BCG sería, además, el tratamiento más adecuado para reducir el riesgo de recurrencia en Cis y Ta o T1 recurrentes, estos resultados son coincidentes con los de otros estudios como los del SWOG, que recomienda la terapia de mantenimiento.³⁵

Conclusiones

La recidiva previa durante el primer año y la multiplicidad (3 o más tumores) disminuyeron el tiempo hasta la recurrencia superficial. Por otra parte, una técnica quirúrgica apropiada y el empleo de instilaciones vesicales incrementan ese tiempo.

Finalmente, los siguientes factores resultaron independientes para explicar mayor tiempo libre hasta la recurrencia superficial: empleo de lavado intravesical, tratamiento con dosis altas de BCG y terapia de mantenimiento frente a inducción.

La frecuencia de empleo de tratamiento intravesical, en el que se usó fundamentalmente BCG, se incrementó en nuestro estudio de acuerdo con el grado de malignidad.

El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento intravesical de mantenimiento fue estadísticamente superior en caso de multiplicidad. Se demostró que la recurrencia se produjo significativamente más tarde cuando se habían empleado dosis altas de BCG (81 mg) y terapia de mantenimiento (al menos 1 año).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

RTU, resección transuretral; MMC, mitomicina C; BCG, bacilo de Calmette-Guérin; OR, *odds ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*.

Cómo citar este artículo

García Rodríguez J, Fernández Gómez JM, Barmadah SE, González Álvarez RC, Jalón Monzón A, Regadera Sejas J, Martín Benito JL. Terapia endovesical para el tratamiento del cáncer recurrente de vejiga. *Trabajos Distinguidos Urología* 8(2):4-9, Feb 2018.

How to cite this article

García Rodríguez J, Fernández Gómez JM, Barmadah SE, González Álvarez RC, Jalón Monzón A, Regadera Sejas J, Martín Benito JL. Intravesical therapy for the treatment of recurrent bladder cancer. *Trabajos Distinguidos Urología* 8(2):4-9, Feb 2018.

Autoevaluación del artículo

Al 70% de los pacientes con cáncer vesical se le diagnostican tumores que no infiltran el músculo, es decir limitados al epitelio vesical (Ta) o a la lámina propia (T1).

¿Cuál es la prevalencia estimada de recurrencia de los tumores no infiltrantes de la vejiga después de una resección transuretral?

A, Entre 50% y 70% dentro del primer año; B, Entre 50% y 70% dentro de los primeros cinco años; C, Cerca del 100% dentro de los primeros 2 años; D, No se dispone de datos al respecto.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/98996

Bibliografía

1. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 130:1083-1086, 1983.
2. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am* 27:1-13, 2000.
3. Pagano F, Garbeglio A, Milani C, Bassi P, Pegoraro V. Prognosis of bladder cancer. I. Risk factors in superficial transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 13:145-149, 1987.
4. Fujii Y, Fukui I, Kihara K, Tsujii T, Kageyama Y, Oshima H. Late recurrent and progression after a long tumor-free period in primary Ta and T1 bladder cancer. *Eur Urol* 36:309-313, 1999.
5. Kiemenev LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Verbeek AL, Debruyne FM. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 150:60-64, 1993.
6. Ali-El-Dein B, Sarhan O, Hinev A, El-HI I, Nabeeh A, Ghoneim MA. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index. *BJU Int* 92:393-399, 2003.
7. Millán Rodríguez F, Chechile Toniolo G, Salvador Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 164:680-684, 2000.
8. Andius P, Damm O, Holmang S. Prognostic factors in patients with carcinoma in situ treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *Scand J Urol Nephrol* 38:285, 2008.
9. Takashi M, Wakai K, Hattori T, et al. Multivariate evaluation of factors affecting recurrence, progression, and survival in patients with superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin (Tokyo 172 strain) therapy: significance of concomitant carcinoma in situ. *Int Urol Nephrol* 33:41, 2002.
10. Sobin LM, Witteking Ch. TNM Classification of malignant tumors. 6ª Edición Wiley-Liss, Nueva York, pp. 199-205, 2002.
11. Fernández Gómez J, Solsona E, Unda M, et al. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 53:992-1002, 2008.
12. Millán Rodríguez F, Chechile Toniolo G, Salvador Bayarri J, Palou J, Vicente Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 163:73-78, 2000.
13. Oosterlinck W. Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 56:65-72, 2004.
14. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 41:105-112, 2002.
15. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 41:523-531, 2002.
16. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol* 163:60-61, 2000.
17. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis* 31:86, 2000.
18. Brake M, Loertzer H, Horsch R, et al. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology* 55:673, 2000.
19. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 163:1124, 2000.
20. Startsev V, Pouline I. Adjuvant therapy in different risk-groups of patients with superficial bladder cancer. *Arch Ital Urol Androl* 77:93, 2005.
21. Peyromaure M, Guérin F, Amsellem-Ouazana D, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival in a study of 57 patients. *J Urol* 169:2110, 2003.
22. Pawinsky A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 156:1934, 1996.
23. Hisataki T, Miyao N, Nasumori N, et al. Risk factors for multiple intravesical recurrences of superficial bladder cancer. *Urology* 58:935, 2001.
24. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published-results of randomised clinical trials. *J Urol* 171:2186, 2004.
25. Clarke NS, Basu S, Prescott S, et al. Chemoprevention in superficial bladder cancer using mitomycin C: a survey of the practice patterns of British urologists. *BJU Int* 97:716, 2006.
26. Mostafid AH, Rajkumar RG, Stewart AB, et al. Immediate administration of intravesical mitomycin C after tumour resection for superficial bladder cancer. *BJU Int* 97:509, 2006.
27. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 63:682, 2004.
28. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 169:90, 2003.
29. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 93:485, 2004.
30. Kolodziej A, Dembowski J, Zdorjowy R. Treatment of high-risk superficial bladder cancer with maintenance bacilli Calmette-Guérin therapy: preliminary results. *BJU Int* 89:620, 2002.
31. Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guérin without maintenance. *J Urol* 167:2408, 2002.
32. Andius P, Holmang S. Bacillus Calmette-Guérin therapy in stage Ta/T1 bladder cancer: prognostic factors for time to recurrence and progression. *BJU Int* 93:980, 2004.
33. Lamm DL. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. *Eur Urol* 37:9, 2000.
34. Martínez Pineiro JA, Martínez Pineiro L, Solsona E, et al. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guérin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 174:1242, 2005.
35. Peyromaure M, Zerbib M. Review of the value of BCG maintenance therapy in superficial bladder tumours. *Prog Urol* 14:105, 2004.

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

1 - Tratamiento con Bloqueantes Alfa de la Hiperplasia Prostática Benigna

Lepor H

New York University School of Medicine, Nueva York, EE.UU.

[Alpha-Blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia]

Urologic Clinics of North America 43(3):311-323, Ago 2016

Los bloqueantes alfa representan actualmente la primera opción terapéutica para los pacientes con hipertrofia prostática benigna y síntomas urinarios bajos. Los individuos con respuesta parcial pueden beneficiarse con el agregado de un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, de un anticolinérgico o de un inhibidor de la 5-alfa reductasa.

Los bloqueantes alfa representan actualmente la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB). El objetivo principal del tratamiento es el alivio de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI). El primer bloqueante alfa selectivo fue aprobado en 1992. La evolución de los bloqueantes alfa en las últimas 2 décadas ha perseguido preservar la efectividad, mejorar la tolerabilidad y eliminar la necesidad del ajuste de dosis para estos fármacos.

El objetivo de esta revisión es repasar la perspectiva histórica del desarrollo de los bloqueantes alfa selectivos, analizar algunos fármacos individuales del grupo, comparar la efectividad en la HPB frente a otros fármacos, actualizar los conocimientos sobre los mecanismos de acción y revisar las indicaciones en los pacientes con HPB y STUI.

Perspectiva histórica

La aparición de los bloqueantes alfa para el tratamiento de la HPB es considerada un triunfo de la medicina translacional, ya que esta farmacoterapia se desarrolló como resultado de una secuencia de investigación que comenzó con estudios *in vitro* con tejido prostático humano (Caine y col., 1975), desarrollo de hipótesis fisiopatológicas, estudios farmacológicos y estudios controlados y aleatorizados (ECA). El primer bloqueante alfa selectivo utilizado fue la fenoxibenzamina, pero su principal limitación eran los efectos adversos, que incluían cansancio, mareos, alteraciones de la eyaculación, congestión nasal e hipotensión. Por estos motivos, el uso clínico de la fenoxibenzamina no logró una aceptación amplia.

A comienzo de la década de 1980, los adrenorreceptores alfa fueron subclasificados en alfa-1 y alfa-2. Poco tiempo después, se determinó que las propiedades contráctiles del músculo liso prostático

estaban relacionadas fundamentalmente con el subtipo alfa-1. La prazosina, un bloqueante alfa-1 selectivo, creado como antihipertensivo, mostró en ECA multicéntricos que mejoraba significativamente tanto el flujo urinario máximo (FUM) como la gravedad de los STUI, en comparación con un placebo, en pacientes con HPB. La prazosina presentaba ventajas sobre la fenoxibenzamina, principalmente la menor tasa de efectos adversos, aunque nunca se realizaron estudios formalmente diseñados para comparar la efectividad de ambas drogas. La principal limitación de la prazosina (fenómeno compartido con la fenoxibenzamina) era el efecto de la primera dosis, lo que requería un ajuste progresivo hasta hallar la dosis adecuada del fármaco. La prazosina no tuvo aprobación para el tratamiento de la HPB.

El paso siguiente fue el desarrollo de bloqueantes alfa-1 selectivos de vida media larga, como la terazosina y la doxazosina, ambos fármacos aprobados para el tratamiento de la hipertensión arterial. La vida media prolongada permitía su administración en una sola toma diaria. En 1992, de acuerdo con los resultados de 3 ECA multicéntricos, la terazosina fue el primer bloqueante alfa-1 selectivo de vida media prolongada en ser aprobado para el tratamiento de la HPB. El fármaco fue bien tolerado y sus efectos sobre los STUI fueron dependientes de la dosis. Las estructuras químicas de la terazosina y de la doxazosina son similares, y los ECA realizados con ambos fármacos arrojaron resultados comparables. Los estudios abiertos, no enmascarados, con doxazosina, mostraron durabilidad de la eficacia y ausencia de ulteriores efectos adversos. Los efectos beneficiosos parecen estar relacionados con la dosis de los fármacos. Los efectos adversos más molestos fueron la astenia y los mareos, que en muchos pacientes llevó al abandono del tratamiento.

Tamsulosina

La tamsulosina fue el siguiente bloqueante alfa-1 en ser aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de la HPB, sobre la base de los resultados de ECA multicéntricos. La dosis de 8 mg diarios parece ser superior a la de 4 mg/día. Los efectos adversos más frecuentemente observados incluyeron mareos, astenia y disfunción eyaculatoria, y estuvieron relacionados con la dosis (por ej., la tasa de disfunción eyaculatoria fue 0.2% para el placebo, 8.4% para la dosis de 4 mg/día y 18.1% para la dosis de 8 mg/día). La disfunción eyaculatoria (no observada inicialmente con la terazosina o con la doxazosina) se debe a aneyaculación por inhibición alfa-1 del músculo liso de las vesículas seminales y de los conductos seminales.

La ventaja de la tamsulosina sobre los bloqueantes alfa de la generación anterior fue que podía administrarse a dosis terapéutica, sin requerir ajuste



Información adicional en www.siic.salud.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/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

progresivo de la dosis. Se cree que esta ventaja se relaciona con la formulación de liberación lenta.

Alfuzosina

La formulación inicial de la alfuzosina aprobada en Europa requería la administración de 2 dosis diarias. Posteriormente, se desarrolló la formulación de liberación lenta (alfuzosina SR [*slow-release*]), que permitió la administración de una sola dosis diaria. Si bien la alfuzosina fue promocionada inicialmente como uroselectiva y sin efectos sobre la presión arterial, los estudios llevados a cabo en modelos de animales no pudieron confirmar esa selectividad. Se cree que esta propiedad es, en realidad, el reflejo de una alta eficacia y de una excelente tolerabilidad. La principal ventaja de la alfuzosina es la ausencia de disfunción eyaculatoria, aunque su efectividad no es superior a la de la tamsulosina.

Silodosina

La silodosina es un antagonista selectivo del subtipo alfa-1 del adrenergico receptor. El receptor alfa-1d está presente en la vejiga y en las terminaciones nerviosas. La silodosina presenta una alta selectividad para este adrenergico receptor. Dado que los efectos adversos de los bloqueantes alfa-1 se atribuyen a la acción sobre los receptores alfa-1b, la silodosina tiene un potencial clínico muy amplio.

El efecto de la silodosina sobre los STUI parece ser el más alto entre todos los bloqueantes alfa. La mayor limitación de la silodosina es la alta incidencia de disfunción eyaculatoria, que coexiste con la máxima efectividad del fármaco. La incidencia de mareos, astenia e hipotensión postural es menor que la de otros bloqueantes alfa-1. La selectividad de la silodosina hace que no sea necesario el ajuste progresivo de la dosis. El autor de esta revisión manifiesta que, a su entender, la silodosina representa la mejor opción para el tratamiento de la HPB, siempre que la disfunción eyaculatoria no sea un trastorno serio para el paciente. Otra limitación del fármaco es su costo elevado, superior al de otros bloqueantes alfa-1.

Bloqueantes alfa para el tratamiento de la HPB

En la década de 1980, la fisiopatología de los STUI en la HPB era atribuida a obstrucción infravesical (OIV), que originaba presión alta, flujo miccional disminuido (bajo FUM) y disfunción vesical. La OIV tenía 2 componentes: un componente dinámico, debido al aumento de tensión del músculo liso prostático, y un componente estático, debido a la obstrucción anatómica de la próstata hipertrofiada que englobaba y comprimía la zona infravesical.

Los tratamientos médicos estaban dirigidos a relajar el músculo liso prostático y a reducir el volumen prostático con el uso de bloqueantes alfa y de inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI). El volumen prostático hiperplásico está compuesto aproximadamente en un 80% por estroma (la mitad del tejido del estroma es músculo liso) y en un 20% por elementos epiteliales. Los 5-ARI promueven la involución solamente del

epitelio prostático, por lo cual su efecto sobre la reducción prostática en general es limitado.

La efectividad relativa de los 5-ARI y de los bloqueantes alfa fue investigada en varios trabajos comparativos. En el estudio cooperativo del *Veterans Affairs Benign Prostatic Hyperplasia Study Group*, 1229 pacientes con HPB sintomática fueron asignados aleatoriamente para recibir durante un año terazosina, finasteride, una combinación de ambos, o placebo. El estudio comprobó la efectividad de la terazosina, mientras que el finasteride no fue más eficaz que el placebo. El tratamiento combinado no fue superior a la terazosina sola. En otra investigación se comparó la terazosina con el finasteride en pacientes con HPB, con próstatas de gran tamaño y con próstatas moderadamente agrandadas. La eficacia de la terazosina fue independiente del tamaño prostático inicial. Si bien el finasteride fue más eficaz en los pacientes con próstatas de gran tamaño, la terazosina produjo globalmente mayor disminución de los STUI.

El estudio *Prospective European Doxazosin and Combination Therapy* (PREDICT) replicó la metodología del estudio del *Veterans Affairs*, con la doxazosina en lugar de la terazosina. Los resultados fueron similares: la doxazosina fue significativamente más eficaz que el finasteride, este no fue más eficaz que el placebo y el tratamiento combinado no fue superior a la doxazosina sola.

El estudio *Medical Therapy of Prostatic Symptoms* (MTOPS) comparó el finasteride, la doxazosina, el tratamiento combinado y un placebo. Este ECA multicéntrico incorporó 3047 pacientes con HPB. La variable principal de resultado fue la progresión clínica de la HPB, evaluada por el *International Prostate Symptom Score* (IPSS), por la aparición de retención urinaria aguda (RUA), por insuficiencia renal, por infección urinaria o por incontinencia. Durante el seguimiento (media: 4.5 años), se observó que el tratamiento combinado fue significativamente más eficaz que las monofarmacoterapias para evitar la progresión de la enfermedad.

La síntesis de los resultados de estos estudios indica que los bloqueantes alfa representan los fármacos de elección para mejorar los STUI, independientemente del tamaño prostático. Para el caso de los pacientes con STUI graves y próstatas voluminosas, el agregado de un 5-ARI es una opción razonable. Los 5-ARI son más eficaces que los bloqueantes alfa para evitar los episodios de RUA.

Mecanismo de acción de los bloqueantes alfa en la HPB

A mediados de la década de 1980, el concepto prevalente era que los bloqueantes alfa aliviaban los SUB al disminuir la OIV. En los años siguientes, sin embargo, los expertos pasaron a considerar que este concepto era una sobresimplificación del mecanismo de acción de los bloqueantes alfa. Los estudios de investigación se centraron en demostrar que este mecanismo estaba mediado por la relajación del músculo liso prostático.

Varios estudios morfológicos, que midieron mediante biopsias la cantidad de músculo liso prostático antes del tratamiento con bloqueantes alfa y después de

él, comprobaron que la cantidad de músculo liso se correlacionaba con la mejoría del FUM, pero no con la mejoría de los STUI. La falta de correlación entre los STUI y el FUM se ha observado también en los pacientes con HPB tratados con resección prostática transuretral (RPT). Se cree que los bloqueantes alfa y la RPT alivian los STUI y la OIV por medio de diferentes mecanismos.

Los ensayos clínicos sobre tratamientos médicos de la HPB han incorporado sistemáticamente pacientes con bajo FUM basal, con la intención de incluir aquellos pacientes con OIV. Se podría anticipar que los individuos con mayor grado de OIV serían los más beneficiados por el tratamiento en estudio, pero, sin embargo, no es así. En el estudio *Veteran Affairs*, los pacientes con FUM en el cuartil más bajo (5.0 ml/s a 8.6 ml/s) tuvieron el mismo nivel de mejoría de los STUI que los pacientes con FUM en el cuartil más alto (12.4 ml/s a 15.0 ml/s). Este hallazgo llevó a la realización de una investigación sobre el efecto de la terazosina en pacientes con HPB/STUI, independientemente del FUM basal. El cambio en los STUI fue similar en los pacientes con FUM < 15 ml/s y en aquellos con FUM ≥ 15 ml/s, lo que para el autor indica que el nivel de mejoría producido por el bloqueante alfa es independiente del grado de OIV pretratamiento. Los pacientes con FUM basal normal experimentaron mejoría de los STUI, pero no hubo cambios en el FUM.

Se considera que los efectos adversos de los bloqueantes alfa (especialmente la astenia y los mareos) se deben a los efectos vasculares de estos fármacos. Sin embargo, la revisión de los datos disponibles no indica una correlación entre los efectos adversos y los cambios en la presión arterial, lo que sugiere otro mecanismo de acción, probablemente a nivel del sistema nervioso central.

Tratamiento de la HPB con bloqueantes alfa en 2016

Los bloqueantes alfa fueron aprobados para el tratamiento de la HPB hace 25 años. En la actualidad, este tipo de fármacos constituye la primera línea de tratamiento de la HPB/STUI. La evolución de los bloqueantes alfa ha llevado a eliminar la necesidad de ajuste progresivo de la dosis y a mejorar la tolerabilidad sin comprometer la eficacia.

La silodosina, el bloqueante alfa más recientemente aprobado, ha mostrado menor incidencia de efectos adversos, tales como la astenia y los mareos, a expensas de una incidencia aumentada de disfunción eyaculatoria. Si este último efecto adverso es mal tolerado por el paciente, la alfuzosina representa una opción razonable de segunda línea.

Otros fármacos, como los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, los anticolinérgicos y los agonistas beta presentan también efectos beneficiosos sobre los STUI de la HPB.

Conclusiones

Los bloqueantes alfa representan actualmente la primera opción terapéutica para los pacientes con HPB/STUI. Los pacientes con respuesta parcial, disfunción eyaculatoria, hipertrofia prostática pronunciada, microvejiga o vejiga hiperreactiva pueden beneficiarse

con el agregado de un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, de un anticolinérgico o de un 5-ARI.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156746

2 - Recomendaciones 2016 de la *European Association of Urology* sobre el Papel de la Urodinamia en la Evaluación de la Incontinencia Urinaria

Nambiar A, Lemack G, Chapple C, Burkhard F

Freeman Hospital, Newcastle-upon-Tyne, Reino Unido; University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU.; Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, Reino Unido; University Hospital of Bern, Berna, Suiza

[*The Role of Urodynamics in the Evaluation of Urinary Incontinence: The European Association of Urology Recommendations in 2016*]

European Urology 71(4):501-503, Abr 2017

Existen actualmente datos provenientes de estudios de investigación con alto grado de evidencia que indican que, en los pacientes con diagnóstico claro de incontinencia urinaria de esfuerzo, la realización de un estudio urodinámico no mejora el pronóstico quirúrgico.

Los estudios urodinámicos se definen como estudios funcionales de las vías urinarias inferiores, y usualmente abarcan la urofluxometría, la medición del volumen residual posmiccional (VRP), la cistometría de llenado y la cistometría de vaciamiento. El papel de la urodinamia y su utilidad como herramienta diagnóstica y pronóstica para los pacientes con incontinencia urinaria (IU) y para aquellos con síntomas de las vías urinarias inferiores en general, es un tema que continúa en debate entre los expertos en los foros internacionales.

El objetivo de este estudio fue clarificar y reiterar la posición de la *European Association of Urology* (EAU) acerca de las recomendaciones actuales sobre el tema. Los autores realizaron una revisión de la información sobre la que se asientan las recomendaciones vigentes, así como de las controversias en la interpretación de los datos aportados por la investigación.

Recomendaciones generales

Los autores destacan que algunos conceptos generales sobre el uso de los estudios urodinámicos para la evaluación de la IU encuentran un consenso prácticamente unánime entre los expertos. Estos conceptos pueden resumirse en los puntos siguientes: una buena historia clínica y una evaluación clínica completa constituyen los aspectos más importantes para la toma de decisiones en la IU no complicada; la urodinamia ofrece ayuda si existe incertidumbre sobre la elección del tratamiento invasivo más conveniente para el paciente; para resultados válidos y útiles debe recurrirse a estudios urodinámicos del mayor estándar posible de calidad.

El comité de expertos llevó a cabo una evaluación exhaustiva y sistemática de la información disponible. Las recomendaciones EAU son únicas en el sentido de que las búsquedas son actualizadas anualmente para

identificar la aparición de estudios de investigación que aporten algún dato que pueda servir para modificar una recomendación específica. En consecuencia, las recomendaciones EAU proporcionan una actualización permanente para los urólogos y para otros profesionales involucrados en el diagnóstico y tratamiento de la IU.

Dado que las recomendaciones EAU no son las únicas normativas internacionales disponibles, los autores de esta revisión examinaron y compararon las conclusiones y las recomendaciones de varios grupos de expertos acerca del papel de la urodinamia en el tratamiento integral de la IU. Se resumen a continuación las recomendaciones de 3 grupos de expertos internacionales.

Recomendaciones de la EAU

- Asegurarse que la prueba replica los síntomas del paciente.
- Interpretar los resultados en el contexto de los problemas clínicos.
- Revisar los registros para el control de calidad.
- Recordar que puede haber variabilidad fisiológica en un mismo individuo (evidencia grado C).
- Informar a los pacientes que los resultados del estudio urodinámico pueden ser útiles para discutir las opciones de tratamiento, aunque existen pocos datos para asegurar que el estudio urodinámico predice el resultado del tratamiento de la IU no complicada.
- No llevar a cabo estudios urodinámicos de rutina en los tratamientos de IU no complicada.
- Realizar urodinamia si se considera que los resultados alterarán la elección de los tratamientos invasivos.

Recomendaciones del National Institute for Health and Care Excellence (2015)

- No realizar cistometría multicanal, estudios urodinámicos ambulatorios o estudios videourodinámicos sin iniciar previamente el tratamiento conservador.
- Después de una historia clínica detallada y de un examen clínico completo, realizar cistometría prequirúrgica de llenado y de vaciado en mujeres con: síntomas de vejiga hiperreactiva con sospecha clínica de hiperactividad del detrusor; síntomas sugestivos de disfunción del vaciado o de prolapso del compartimento anterior; cirugía previa por incontinencia de esfuerzo.
- No realizar cistometría de llenado y de vaciamiento en el subgrupo de mujeres con diagnóstico clínico de incontinencia de esfuerzo pura (2013).
- Considerar la urodinamia ambulatoria o la videourodinamia si el diagnóstico es dudoso (2013).

Recomendaciones de la American Urological Association (2012)

- Realizar urodinamia multicanal en los pacientes con síntomas y con signos de incontinencia de esfuerzo, en quienes se considera la recomendación de tratamientos invasivos, irreversibles o de potencial morbilidad (evidencia grado C).
- Repetir la prueba de esfuerzo sin el catéter uretral en aquellos pacientes con sospecha de IU de esfuerzo en quienes no pudo demostrarse este diagnóstico en la prueba urodinámica con el catéter colocado (evidencia grado C).

Discusión

Los autores de esta revisión resaltan 2 aspectos que estas recomendaciones tienen en común. En primer lugar, el grado de evidencia asignado a cada recomendación (cuando se menciona específicamente) oscila entre bajo y moderado. En segundo lugar, es importante diferenciar claramente las recomendaciones para la IU de esfuerzo de las recomendaciones para la IU por micción imperiosa.

Los grados de recomendación suelen estar basados en el nivel de evidencia generado por los estudios de investigación. Los procedimientos urodinámicos no han sido en general evaluados en estudios controlados y aleatorizados (ECA), por lo que las recomendaciones se basan muchas veces en datos empíricos o en opiniones de expertos.

El estudio VALUE, realizado recientemente en los Estados Unidos, fue diseñado para estimar la utilidad de la evaluación urodinámica en la IU. Se trató de un ECA multicéntrico, con diseño de no inferioridad, para comparar los resultados de la evaluación clínica en consultorio con la evaluación clínica más la urodinamia, en mujeres con IU de esfuerzo. Las variables principales de resultado fueron la reducción en más del 70% del puntaje *Urogenital Distress Inventory Score* (UDIS) y una respuesta "mejor" o "mucho mejor" en el puntaje *Patient Global Impression of Improvement* (PGII) a los 12 meses. El estudio incorporó 538 pacientes y el análisis comparativo indicó un 76.9% de éxito del tratamiento en el grupo con estudio urodinámico, frente a 77.2% de éxitos en el grupo que recibió solo evaluación en consultorio, un resultado compatible con la no inferioridad. El estudio mostró también que las mujeres a las que se realizó estudio urodinámico tuvieron menor probabilidad de diagnóstico de vejiga hiperreactiva (25% frente a 41%) y mayor probabilidad de tener un diagnóstico de disfunción miccional de la fase evacuatoria (11.9% frente a 2.2%), aunque estos hallazgos no modificaron significativamente la selección del tratamiento ni sus resultados. El hallazgo principal de esta investigación fue que la urodinamia, aun cuando modificara el diagnóstico inicial, no alteraba el procedimiento invasivo indicado. El resultado final no se vio afectado por la realización del estudio urodinámico.

Un ensayo similar realizado en Europa incluyó 109 mujeres con resultados urodinámicos discordantes con la evaluación clínica. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a cirugía inmediata o a cirugía dependiente del resultado del estudio urodinámico. La conclusión de la investigación fue que la cirugía inmediata no fue inferior a la cirugía supeditada al resultado del estudio urodinámico.

Esta conclusión plantea el dilema que enfrenta el médico ante el paciente acerca de la utilidad real del estudio urodinámico para la IU. La mayoría de los profesionales reconocen, además, que esta estrategia presenta una mala concordancia interobservador y, aun, intraobservador. Si se acepta entonces que la información disponible no indica que la urodinamia afecte los resultados de los tratamientos (no invasivos

e invasivos), la pregunta que surge es si la urodinamia juega algún papel como estudio preliminar en pacientes con IU no complicada. Los autores plantean que la respuesta a este interrogante no es simple, al igual que muchas otras en el campo de la urología funcional, pero que los datos actuales señalan que la urodinamia no debe ser utilizada en forma rutinaria antes de ofrecer tratamiento a los pacientes con IU no complicada. La urodinamia debe utilizarse si se considera que los hallazgos del estudio pueden influir sobre la elección de un tratamiento. Para los autores, el peso de la decisión está en las manos del clínico de cabecera.

En el escenario de la IU complicada, el estudio urodinámico puede proveer claramente una información única y valiosa que no puede obtenerse por otros medios. Dentro de la IU complicada se incluye la IU asociada con prolapso genitourinario, la IU mixta (síntomas de incontinencia de esfuerzo y de incontinencia imperiosa), el antecedente de cirugía de la IU, la disfunción vesical neurogénica, la IU asociada con anomalías estructurales de la vía urinaria y la IU continua (sospecha de fístula uretral o de divertículo uretral).

En conclusión, existen actualmente datos provenientes de estudios de investigación con grado de evidencia de alta calidad que indican que, en los pacientes con diagnóstico claro de IU de esfuerzo (sin VRP, sin cirugías previas de las vías urinarias, sin prolapso significativo), la realización de un estudio urodinámico no mejora el pronóstico quirúrgico. Este abordaje puede aportar información valiosa en los pacientes con IU complicada y en aquellos que no responden adecuadamente al tratamiento inicial.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/156738

3 - Asociaciones Familiares entre el Cáncer de Próstata y otros Tumores

Frank C, Sundquist J, Hemminki A, Hemminki K

German Cancer Research Center, Heidelberg, Alemania; University of Lund, Malmö, Suecia

[Familial Associations between Prostate Cancer and other Cancers]

European Urology 71(2):162-165, Feb 2017

El cáncer de próstata familiar parece estar genéticamente asociado con el cáncer de mama y de riñón, los tumores del sistema nervioso central, como también con el mieloma. Los resultados son importantes para el asesoramiento genético de las familias y para el diseño de los trabajos de investigación.

El factor familiar tiene una influencia decisiva en el cáncer de próstata (CP) y se estima que el 22% de los hombres con diagnóstico de CP tiene un familiar cercano (padre, hermano o ambos) con diagnóstico del mismo tumor. Las familias con riesgo alto, es decir aquellas con al menos tres parientes cercanos afectados, representan el 15% de los casos familiares de CP y el 3% de todos estos tumores. A pesar de estas observaciones, la búsqueda de genes específicamente

involucrados no ha sido exitosa. Si bien las mutaciones en los genes *BRCA2* y *HOXB13* se asocian con riesgo aumentado de CP a nivel individual, las consecuencias a nivel de población son sólo moderadas. Además, se han detectado diversos *loci* de baja penetrancia, los cuales, en combinación con las mutaciones mencionadas, explicarían alrededor de la tercera parte del riesgo familiar de CP.

Las familias con mutaciones del gen *BRCA2* están predispuestas a presentar otros tipos de tumores; sin embargo, a nivel poblacional, sólo el cáncer de mama presenta una asociación familiar con el CP. En el presente trabajo, los autores aplicaron un nuevo método para la identificación de las asociaciones familiares entre el CP y otros tumores, mediante el agrupamiento de todos los tipos de cánceres en familias con números altos de casos de CP, a partir de la información proporcionada por la *Swedish Family-Cancer Database*, particularmente útil para la búsqueda de cánceres discordantes, incluso en aquellas familias con tres o más pacientes con CP. Según la hipótesis analizada, la vinculación familiar sería real si el riesgo relativo (RR) para un determinado tipo de cáncer se incrementa en relación directa con el número de casos con diagnóstico de CP. Los resultados serán, indudablemente, de gran ayuda para el asesoramiento genético de las familias y para la identificación de nuevos genes de predisposición para el CP.

En la *Swedish Family-Cancer Database*, 15.7 millones de personas se organizan en familias; los datos sobre cánceres se obtienen a partir del *Swedish Cancer Registry*. Los descendientes (8.5 millones de personas con 427 196 cánceres) son personas nacidas a partir de 1932. El último seguimiento de la base de datos incluye información hasta 2012, de modo que la edad máxima de los descendientes era, en ese momento, de 80 años. Mediante la aplicación de la séptima revisión de la *International Classification of Diseases* se analizaron 36 tipos diferentes de tumores; sin embargo, sólo se comunican los resultados para 23 de ellos, debido a que los casos familiares fueron pocos para los otros 13 tipos de tumores. El seguimiento en la generación de descendientes comenzó en 1958, en el año del nacimiento o en el año de inmigración. El seguimiento finalizó cuando en el paciente se efectuó el diagnóstico de cáncer, cuando el enfermo emigró, cuando falleció o a finales de 2012. El análisis por el sistema TNM no fue posible, debido a que esa clasificación se introdujo en 2002.

Se aplicaron los métodos descriptos con anterioridad para el cálculo de los RR familiares para los tumores en la descendencia, en las familias en las cuales los padres o los hermanos tuvieron diagnóstico de cánceres. Los índices de incidencia para las personas con parientes afectados se compararon con los índices de aquellos sujetos con parientes sin tumores. Los índices de incidencia se obtuvieron a partir del recuento de los casos y las personas/años, en función de los antecedentes familiares, con ajuste según el sexo, el grupo de edad, el período calendario, la zona de residencia y el estado socioeconómico; estos parámetros

se consideraron covariables para el cálculo de los RR ajustados, y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% y 99%.

Cuando se analizaron los riesgos familiares de otros cánceres (no CP), en función del número de hombres con diagnóstico de CP, el RR fue de 1.0. Se comprobaron RR significativamente aumentados para 6 tipos de tumores en aquellas familias con al menos tres pacientes con CP. Para los 6 tipos de cánceres, los RR aumentaron sistemáticamente en la medida en que el número de pacientes con CP en la familia se incrementó. En las familias con al menos tres casos de CP se observó riesgo aumentado de mieloma (RR = 2.44; IC 95%: 1.24 a 4.82), cáncer de riñón (RR = 2.32; IC 95%: 1.23 a 4.36) y cánceres endocrinos no tiroideos (RR = 2.18; IC 95%: 1.06 a 4.49). También se observó riesgo incrementado de melanoma (RR = 1.82; IC 95%: 1.18 a 2.8), tumores del sistema nervioso central (RR = 1.77; IC 95%: 1.08 a 2.91) y cáncer de mama en mujeres (RR = 1.37; IC 95%: 1.02 a 1.86), no así de cáncer de mama en los hombres. El riesgo de CP aumentó casi en 8 veces en las familias con tres miembros con CP.

En un análisis separado se evaluaron las familias en las cuales todos los casos de CP se diagnosticaron antes de los 70 años. El riesgo de tumores del sistema nervioso central y de mieloma estuvo más aumentado todavía en estas familias, con RR de 2.40 (IC 95%: 1.1 a 5.23) y de 6.26 (IC 95%: 2.79 a 14.17), respectivamente, en las familias con al menos tres integrantes con CP.

En el análisis invertido se determinó el riesgo de CP en familias con cánceres discordantes; sólo se consideraron aquellas familias con uno o al menos dos cánceres distintos al CP. El riesgo de CP aumentó sistemáticamente sólo en aquellas familias con pacientes que presentaron tumores del sistema nervioso central, con RR de 1.66 (IC 95%: 1.11 a 2.48), en las familias con dos de estos tumores como mínimo. El riesgo de CP estuvo aumentado en las familias con una única integrante con cáncer de mama (RR = 1.12; IC 95%: 1.08 a 1.16), cáncer de endometrio (RR = 1.08; IC 95%: 1.01 a 1.14), melanoma (RR = 1.06; IC 95%: 1.0 a 1.12) y tumores endocrinos (RR = 1.11; IC 95%: 1.04 a 1.2).

El agrupamiento familiar puede atribuirse a genes compartidos, factores ambientales compartidos o sus interacciones, entre otros elementos. Sin embargo, la participación de fuertes factores ambientales en la conexión entre el CP, los tumores endocrinológicos, del sistema nervioso central, el mieloma y el melanoma parece poco probable; en estos casos, los factores genéticos tendrían una influencia decisiva.

Las mutaciones del gen *BRCA2* participarían en la vinculación entre el CP y el cáncer de mama; sin embargo, debido a que la asociación fue más fuerte en las familias con un único caso de cáncer de mama, en comparación con aquellas con múltiples casos, la

participación de vías hormonales compartidas sería más importante. En un estudio de Suecia, el RR de CP entre los enfermos portadores de mutaciones del gen *BRCA2* fue de sólo 2.3. En estudios familiares de Islandia se comprobaron asociaciones entre el cáncer de riñón y el melanoma y el CP; en un estudio con la base poblacional de datos de Utah se constató riesgo aumentado de CP en las familias con melanoma; los genes involucrados, sin embargo, siguen sin conocerse y es posible que intervenga un grupo poligénico de alelos de bajo riesgo asociados con el CP.

La relación dosis-respuesta avala la vinculación biológica entre el CP y otros tipos de tumores; de hecho, los RR para diversos cánceres fueron más altos y significativos en las familias con más integrantes con CP. El fenómeno fue particularmente pronunciado para el cáncer de riñón, los tumores del sistema nervioso central y el mieloma, aunque los genes específicos involucrados todavía no han sido identificados. Para el melanoma y los tumores endocrinológicos, la información es menos contundente, mientras que, para el cáncer de mama, las mutaciones del gen *BRCA2* podrían no ser suficientes para explicar la asociación entre este tumor y el CP. La información en conjunto sugiere que al menos el cáncer de mama y de riñón, los tumores del sistema nervioso central y el mieloma ocurren con mayor frecuencia que la esperada en las familias con pacientes con CP.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156743

4 - Riesgo de Toxicidad Grave en Asociación con la Terapia de Privación de Andrógenos Intermitente o Continua para el Cáncer de Próstata Avanzado: Estudio de Población

Tsai H, Pfeiffer R, Potosky A y colaboradores

Georgetown-Lombardi Comprehensive Cancer Center, Washington DC, EE.UU.

[Risks of Serious Toxicities from Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation Therapy for Advanced Prostate Cancer: A Population Based Study]

The Journal of Urology 197(5):1251-1257, May 2017

En los pacientes con cáncer de próstata en estadio avanzado, la terapia de privación intermitente se asocia con riesgo más bajo de insuficiencia cardíaca y fracturas, en comparación con la terapia de privación de andrógenos continua. Por lo tanto, la terapia intermitente sería la preferida para los pacientes de edad avanzada y cáncer de próstata avanzado.

A partir de la década de los ochenta, la terapia de privación de andrógenos (TPA) se transformó en el tratamiento de primera línea para el cáncer de próstata (CP) metastásico. La TPA habitualmente consiste en la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); esta forma de terapia también está indicada como última alternativa de tratamiento en los pacientes con enfermedad localmente recurrente, luego de la radioterapia o

la cirugía. Sin embargo, diversos estudios recientes sugirieron que la TPA prolongada podría aumentar el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), diabetes y fracturas, situaciones que motivaron la revisión de su indicación por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, en 2010.

Los trabajos clínicos aleatorizados realizados con pacientes con CP y fracaso bioquímico mostraron que la TPA, administrada de manera intermitente en función de los cambios en los valores del antígeno prostático específico (APE), respecto de la administración continua, se asocia con mejoras en la calidad de vida, a pesar de los resultados similares sobre la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, esos estudios incluyeron números reducidos de pacientes, de modo que no fueron aptos para conocer el riesgo de toxicidad y los efectos adversos graves. Por lo tanto, por el momento se desconoce si la TPA intermitente (TPA-I) modifica el riesgo de toxicidad grave, respecto de la TPA continua (TPA-C). Cabe mencionar, además, que la mayoría de los pacientes con CP tienen edad avanzada y comorbilidades, motivos por los cuales son más vulnerables a presentar efectos adversos, en relación con la TPA.

El objetivo del presente estudio poblacional a gran escala fue comparar la incidencia y el riesgo de múltiples toxicidades graves, en asociación con la TPA-I y la TPA-C en pacientes con CP en estadio avanzado.

Pacientes y métodos

Se utilizaron los datos de un amplio grupo de enfermos de *Medicare*, residentes en áreas del *SEER Program Registry*, en el cual se recoge información sobre la incidencia de cáncer en alrededor del 28% de la población de los Estados Unidos. El programa *Medicare* brinda asistencia médica a aproximadamente el 97% de los sujetos de 65 años o más. A partir de ese registro se obtuvo información sobre el uso de TPA y los eventos médicos relacionados.

Para el presente trabajo se incluyeron pacientes de 66 años o más con CP en estadio avanzado, diagnosticado entre enero de 2002 y diciembre de 2011, tratados con TPA como primera línea de terapia (no adyuvante). Se consideró CP avanzado en los enfermos con diagnóstico reciente de CP metastásico (grupo con metástasis [GM]) y en los pacientes con diagnóstico inicial de CP no metastásico que recibieron TPA como consecuencia de la progresión de la enfermedad, luego de completadas todas las formas de tratamiento para la enfermedad clínicamente localizada (grupo sin metástasis [GsM]). En este grupo se incluyeron enfermos tratados con TPA al menos 6 meses después de la cirugía inicial o la última fecha de la radioterapia, como también los sujetos en quienes la TPA se indicó, al menos, 12 meses después del diagnóstico inicial de CP no metastásico, sin haber sido sometidos a cirugía o a radioterapia.

Sólo se evaluaron 13 821 pacientes con inclusión continua en el sistema *Medicare*. Se excluyeron los sujetos que fallecieron en el transcurso del primer año posterior al inicio de la TPA, debido a que esta forma de tratamiento interfiere con el sistema endocrino y motiva

toxicidades graves luego de transcurrido cierto tiempo y porque esos enfermos habitualmente fallecen como consecuencia de la progresión de la enfermedad u otras causas no relacionadas con la TPA.

A partir de la información proporcionada por el sistema *Medicare* se conocieron los nuevos casos de diabetes tipo 2, fracturas y eventos cardiovasculares, incluidos el IAM, el accidente cerebrovascular (ACV) y la insuficiencia cardíaca (IC).

A partir del *Health Common Procedure Coding System* (HCPCS) se identificaron las fechas y la duración de cada tratamiento con agonistas de la GnRH; los enfermos tratados con TPA-C fueron aquellos que recibieron estos fármacos de manera periódica, con intervalos de menos de 90 días entre 2 ciclos de TPA, mientras que los pacientes asignados a TPA-I recibieron, al menos, 2 inyecciones de TPA, separadas por 90 días o más. Fue necesario disponer de por lo menos un control clínico o una determinación de los niveles de APE durante el intervalo entre los ciclos de TPA, con el objetivo de excluir a los pacientes sin adhesión al tratamiento.

A partir del SEER se conocieron las características sociodemográficas y del tumor, como el año y la edad en el momento del diagnóstico, la región de registro, el estado civil en el momento del diagnóstico, el estadio del CP y el orden del CP, en relación con otros tumores. A partir del registro *Medicare* se conocieron el año y la edad en el momento del inicio de la TPA y el índice de Charlson de comorbilidades, en el transcurso del año previo al comienzo de la TPA.

Se comparó el riesgo de toxicidades en los hombres tratados con TPA-C y TPA-I. El seguimiento comenzó en el momento de la primera aplicación de TPA en el GM, y de la primera inyección de TPA, al menos 12 meses después de la cirugía o la radioterapia, en el GsM, y finalizó en el momento de la aparición de la primera toxicidad grave, el fallecimiento o el 31 de diciembre de 2012. La mediana del seguimiento fue de 4.55 años.

Se calculó el número de eventos de toxicidad y la totalidad del seguimiento con el propósito de obtener el porcentaje crudo y conocer la incidencia de cada toxicidad grave, en general y por grupos de enfermedades, por cada 100 personas/años (PA). Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para la asociación entre la TPA-I y el riesgo de toxicidad grave.

En el primer seguimiento, cada paciente se asignó al grupo de TPA-C porque la práctica convencional incluye la administración continua de TPA durante un período de inducción; posteriormente, los pacientes en quienes la TPA se administró a intervalos de más de 90 días integraron el grupo de TPA-I.

Resultados

Se identificaron 9772 pacientes con CP avanzado; 3443 (35%) de ellos integraron el grupo de TPA-I al final del seguimiento. El 51% de los pacientes tenía menos de 76 años, el 84% era de raza blanca, el 45% residía en el oeste del país, en el 71% de los casos el diagnóstico se estableció antes de 2008, el 67%

estaba casado, el 53% presentaba enfermedades intercurrentes y el 88% no refería antecedentes de cánceres. En comparación con el grupo de TPA-C, los pacientes tratados con TPA-I tuvieron, con mayor frecuencia, menos de 76 años y CP no metastásico, y presentaron menos comorbilidades.

Se registraron 2113 (22%), 769 (9%) y 899 (9%) eventos cardiovasculares, casos de diabetes o nuevas fracturas, respectivamente, con una incidencia de 4.9, 1.7 y 2.0 por cada 100 PA, en el mismo orden, durante los primeros 5 años posteriores al inicio de la TPA. Los pacientes que recibieron TPA-I tuvieron riesgo más bajo de eventos cardiovasculares graves (HR = 0.64, IC 95%: 0.53 a 0.77), esencialmente atribuible a la menor incidencia de insuficiencia cardíaca (HR = 0.62; IC 95%: 0.49 a 0.78; $p < 0.0001$), y menor riesgo de fracturas (HR = 0.52; IC 95%: 0.38 a 0.70; $p < 0.0001$).

En el análisis por subgrupos en función de las comorbilidades basales, en el grupo de TPA-I se registró un riesgo sustancialmente reducido de toxicidad grave, en comparación con el grupo de TPA-C, en los subgrupos con comorbilidades y sin ellas. Cabe mencionar, sin embargo, que el grupo con comorbilidades fue de tamaño muy reducido y, por lo tanto, no tuvo poder estadístico. En los análisis por subgrupos según el estado de la enfermedad, la TPA-I se asoció con riesgo más bajo de IC, en comparación con el grupo de TPA-C en el GM (HR = 0.56; IC 95%: 0.37 a 0.83; $p = 0.004$), y en el GsM (HR = 0.65; IC 95%: 0.49 a 0.86; $p = 0.003$). En el GsM también se observó riesgo reducido de fracturas (HR = 0.42; IC 95%: 0.28 a 0.63; $p < 0.0001$).

Discusión

La posible superioridad de la TPA-I, respecto de la TPA-C, para el tratamiento del CP en estadio avanzado sigue sin conocerse con precisión. Los metanálisis de trabajos clínicos mostraron que la TPA-I no es inferior a la TPA-C, en términos de la supervivencia global; además, la TPA-I podría asociarse con mejoras en el desempeño sexual y físico, respecto de la TPA-C. Sin embargo, por el momento se desconoce si la TPA-I se asocia con riesgo reducido de efectos adversos graves y si tiene ventajas en los enfermos con riesgo aumentado de toxicidad.

En el presente trabajo se comparó el riesgo de IAM, IC, ACV, diabetes y fracturas en hombres con CP en estadio avanzado, tratados con TPA-I o TPA-C. Se comprobó un riesgo más bajo de IC en los enfermos que recibieron TPA-I, en comparación con los sujetos tratados con TPA-C, de manera independiente del diagnóstico inicial de enfermedad metastásica o no metastásica. La TPA-I también se acompañó de menor riesgo de fracturas. Los resultados, sin embargo, deberán ser confirmados en estudios prospectivos futuros.

El uso de TPA-I se basa en la teoría de que este esquema de terapia podría asociarse con menos efectos adversos, como sofocos y disfunción eréctil, y con una incidencia más baja de toxicidad ósea, disfunción cardiovascular y cambios metabólicos; además, la TPA-I motiva una reducción importante de los costos.

Sin embargo, los resultados de trabajos previos que compararon ambos esquemas de tratamiento han sido contradictorios. Seis estudios aleatorizados de TPA-I, incluidos 5 trabajos de un metanálisis y una investigación publicada recientemente, con una mediana de 410 participantes (68 a 1535), no sugirieron beneficios con la TPA-I en relación con el riesgo de toxicidad importante. En una revisión sistemática reciente, sólo dos estudios refirieron los eventos cardiovasculares y sólo un ensayo informó la incidencia de diabetes, un fenómeno que sin duda complica la estimación correcta de los efectos.

En un estudio de observación (S9346) con 636 enfermos, Hershman y colaboradores compararon el riesgo de efectos adversos a los 10 años de la TPA-I y la TPA-C. En ese ensayo clínico, la TPA-I tampoco afectó el riesgo de diabetes. Sin embargo, en el presente trabajo se comprobó riesgo reducido de fracturas, aunque no de eventos isquémicos o trombóticos, entre los enfermos asignados a TPA-I o a TPA-C. Las diferencias entre los estudios podrían obedecer, en parte, a las características de los participantes de cada uno. De hecho, la presente investigación se llevó a cabo en la población general y, por lo tanto, en pacientes con mayor riesgo de comorbilidad cardiovascular.

La incidencia de eventos cardiovasculares graves en el presente trabajo fue del 22%, similar a la referida en trabajos previos realizados en poblaciones de edad avanzada, con una prevalencia alta de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en el presente estudio se observó, por primera vez, un riesgo significativamente reducido de IC en los enfermos con CP avanzado tratados con TPA-I, en comparación con los sujetos que recibieron TPA-C.

La TPA-I permitiría reducir el riesgo de IC por diversos mecanismos. La progresión del daño cardíaco a miocardiopatía y sintomatología es atribuible a factores neurohormonales y cardiometabólicos. Diversos estudios demostraron que los receptores para la testosterona en las células del miocardio se asocian con la liberación de calcio intracelular; en este contexto, la deficiencia de testosterona podría relacionarse con reducción de la función contráctil del miocardio. Los hallazgos observados en el presente estudio podrían atribuirse a la atenuación de los trastornos cardiometabólicos y vasculares en los enfermos tratados con TPA-I.

El riesgo reducido de fracturas se verificó en los pacientes con CP metastásico y no metastásico, un hallazgo que motiva la hipótesis de que la TPA-I reduciría el riesgo de osteoporosis y fracturas. Diversos estudios revelaron un aumento de la densidad mineral ósea, en relación con la recuperación de los niveles séricos de testosterona, un efecto que podría explicar los beneficios de la TPA-I, en comparación con la TPA-C.

El estudio de población se realizó en los Estados Unidos, con un gran número de enfermos con CP en estadio avanzado, un hecho que brinda poder estadístico suficiente. Debido a que se analizó la información proporcionada por una base importante de datos, se evitó el sesgo por olvido de los trabajos retrospectivos. Se requieren estudios prospectivos para confirmar

los beneficios de la TPA-I en términos de la seguridad cardiovascular y ósea y para determinar con precisión el riesgo de diabetes, IAM y ACV, en los enfermos con CP en estadio avanzado tratados con TPA-I.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio, llevado a cabo en una amplia cohorte de pacientes de edad avanzada con CP en estadio avanzado, indican que la TPA-I se asocia con riesgo más bajo de IC y de fracturas, en comparación con la TPA-C convencional. Por lo tanto, el perfil de seguridad ósea y cardiovascular sería particularmente favorable con la TPA-I. Sin embargo, los resultados deberán ser confirmados en estudios clínicos prospectivos. La TPA-I no afectó el riesgo de IAM, ACV o diabetes, cuya presencia debe ser estrictamente controlada antes de la TPA y durante esta, de manera independiente de su administración continua o intermitente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/156751

5 - Recomendaciones 2016 de la *European Association of Urology* (EAU) para el Tratamiento Médico Expulsivo de la Ureterolitiasis

Türk C, Knoll T, Mc Clinton S y colaboradores

Urologische Praxis und Steinzentrum, Vienna, Austria; University of Tübingen, Tübinga, Alemania; University of Aberdeen, Foresterhill, Reino Unido

[*Medical Expulsive Therapy for Ureterolitiasis: The EAU Recommendations in 2016*]

European Urology 71(4):504-507, Abr 2017

La información actual de los tratamientos médicos expulsivos para la ureterolitiasis indica un potencial beneficio de los bloqueantes alfa para los cálculos distales mayores de 5 mm. Para los cálculos ureterales más pequeños (estadísticamente, la mayoría de ellos) no existe un beneficio claramente probado.

El tratamiento de observación, no invasivo, constituye una de las opciones para los pacientes con cálculos ureterales pequeños y con síntomas controlados. El tratamiento médico expulsivo (TME), en particular con bloqueantes alfa, ha sido también recomendado como terapia coadyuvante durante la observación. Las acciones beneficiosas de los bloqueantes alfa fueron descritas en 1996 por un grupo de investigadores rusos para la doxazosina, un bloqueante alfa-1 con efectos facilitadores del flujo urinario en presencia de cálculos. En 2002 se describió la aceleración de la expulsión de cálculos urinarios con el uso del bloqueante alfa-1 tamsulosina. A partir de ese momento, se han publicado muchos estudios controlados y aleatorizados (ECA) y muchos metanálisis de estudios. La mayoría han aportado conclusiones positivas sobre el uso de los bloqueantes alfa para facilitar la eliminación de los cálculos ureterales, por lo que muchas de las recomendaciones

de los expertos indican los bloqueantes alfa para el TME.

En los últimos años, sin embargo, han aparecido ECA de alta calidad, controlados con grupos placebo y con gran número de pacientes, que han hecho surgir dudas sobre la efectividad de los bloqueantes alfa. Consecuentemente, se ha instalado un debate entre los expertos sobre la utilidad de los TME en la ureterolitiasis. Los resultados contradictorios entre metanálisis de ECA pequeños y metanálisis de ECA extensos y multicéntricos muestran la vulnerabilidad metodológica de los metanálisis, en particular si se incluyen estudios pequeños provenientes de un solo centro. Estos últimos trabajos tienden a encontrar efectos terapéuticos de mayor magnitud en comparación con los ECA multicéntricos.

El presente estudio resume los datos disponibles, provenientes de la investigación clínica y de las discusiones entre los expertos de la *European Association of Urology* (EAU) y de la *American Urological Association* (AUA). El objetivo de las reuniones conjuntas es el desarrollo de recomendaciones actualizadas para el tratamiento de las ureterolitiasis.

Métodos

Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos *Cochrane Library Database of Systematic Reviews*, *Cochrane Library of Controlled Clinical Trials*, Medline y Embase hasta abril de 2016. Las búsquedas se centralizaron en la identificación de metanálisis de ECA, especialmente de estudios multicéntricos, con más de 200 pacientes, con doble enmascaramiento y con el uso de un placebo. Los resultados se expresan en cocientes de riesgo (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Información proveniente de metanálisis

Varios de los metanálisis examinados por los expertos apoyan el uso del TME para las ureterolitiasis. Uno de ellos incluyó 693 pacientes de 9 ECA e informó que aquellos a quienes se administraba bloqueantes cálcicos o bloqueantes alfa tenían una probabilidad 65% mayor de eliminar los cálculos por orina que los sujetos que recibían placebo. Otro metanálisis de 2419 pacientes de 47 ECA halló que los bloqueantes alfa y los bloqueantes cálcicos mejoraban la tasa de expulsión de los cálculos, aumentaban la velocidad con que lo hacían y disminuían el requerimiento de analgésicos para los cálculos ≤ 10 mm. Un tercer metanálisis de 32 ECA, con un total de 5864 pacientes, informó menor tiempo hasta la expulsión del cálculo y menor cantidad de episodios dolorosos en los individuos tratados con bloqueantes alfa.

La comparación de efectividad entre la tamsulosina y la nifedipina se llevó a cabo en el metanálisis de Wang y colaboradores, que incluyó 49 61 pacientes provenientes de 12 ECA. La tamsulosina mostró mayor tasa de expulsión (RR = 1.29; IC 95%: 1.25 a 1.33), menor tiempo transcurrido hasta la expulsión (diferencia estándar promedio: -0.39; IC 95%: -0.72 a -0.05) y

menor incidencia de complicaciones, en comparación con la nifedipina. Un metanálisis reciente de ECA que compararon 2 bloqueantes alfa, tamsulosina y silodosina, encontró que esta última era superior a la tamsulosina.

Información proveniente de ECA multicéntricos

Pickard y colaboradores publicaron en 2015 un ECA multicéntrico, con doble enmascaramiento y de 3 ramas (tamsulosina, nifedipina y placebo). El criterio principal de valoración fue la necesidad de remoción invasiva de los cálculos ureterales. El ECA incluyó 1167 pacientes de 24 hospitales del Reino Unido. No se registraron diferencias entre los 3 tratamientos en la necesidad de intervención, la tasa de eliminación del cálculo y la reducción del dolor. En otro ECA multicéntrico reciente, Furyk y colaboradores compararon tamsulosina y placebo en 403 pacientes; se halló que la tamsulosina aumentaba la tasa de pasaje de la litiasis solo para aquellos cálculos de entre 5 mm y 10 mm, mientras que no hubo diferencias entre la tamsulosina y el placebo para los cálculos menores de 5 mm.

Un tercer ECA multicéntrico con doble enmascaramiento comparó silodosina y un placebo en 246 pacientes en 27 centros. Si bien no se encontraron diferencias significativas para el pasaje global de los cálculos, los pacientes que recibieron silodosina tuvieron mayor tasa de pasaje de cálculos ureterales distales con respecto al placebo (69% frente a 46%, respectivamente).

Recomendaciones sobre el TME para las ureterolitiasis

El grupo cooperativo de trabajo de la EAU y de la AUA emitieron en 2007 recomendaciones sobre el TME en las ureterolitiasis. El grupo de trabajo concluyó que los bloqueantes alfa facilitaban la eliminación de los cálculos urinarios y que la nifedipina aportaba un impacto positivo marginal.

En 2016, la AUA publicó nuevas recomendaciones actualizadas, que se basaron en un metanálisis propio, centrado en cálculos ureterales distales < 10 mm (n = 1215; 27 ECA incluidos). Este metanálisis mostró una tasa superior de eliminación de cálculos en los pacientes tratados con bloqueantes alfa (77.3%), frente a los sujetos que recibieron un placebo o ningún tratamiento (54.4%). La recomendación final fue la observación para los pacientes con cálculos ureterales no complicados < 10 mm y el TME con bloqueantes alfa para aquellos con cálculos distales de iguales características. No se recomendaron los bloqueantes cálcicos.

La publicación de 2016 de la EAU recomienda también los bloqueantes alfa, pero el grado de evidencia descendió de A a C, al tener en cuenta los últimos metanálisis que no mostraron eficacia del tratamiento.

Discusión y conclusiones

Los resultados contradictorios de los metanálisis, por un lado, y los resultados de ECA recientes de alta calidad, por otro, ilustran sobre las dificultades para definir la nueva información que genera la investigación científica y para ponerla en valor. El mayor nivel

de evidencia se asigna a los ECA bien realizados, multicéntricos, con adecuado número de participantes y con el uso de un placebo. Los metanálisis de ECA pequeños deben ser utilizados más como generadores de hipótesis que como generadores de evidencia.

La heterogeneidad de los criterios de valoración de resultados es un obstáculo para el análisis de los datos dentro de un metanálisis. Algunos estudios utilizan como criterio de valoración la eliminación de los cálculos, evaluada por tomografía computarizada. Si bien este es un método diagnóstico sensible, no es una estrategia uniformemente utilizada por todos los centros, lo que dificulta su factibilidad en estudios multicéntricos. En cambio, el tiempo transcurrido hasta la expulsión del cálculo y la tasa de expulsión (estimada por la ausencia de requerimientos de nuevos estudios urológicos) son consideradas variables de resultado reproducibles y confiables.

El problema principal que enfrentan los expertos al decidir la recomendación de un tratamiento es tener que basarse en metanálisis de ECA pequeños, realizados en un solo centro, de baja calidad metodológica y que arrojen resultados positivos sobre la efectividad del tratamiento o, por el contrario, basar la decisión en pocos ECA de alta calidad, con número adecuado de participantes y que informen resultados negativos. Los autores hacen hincapié en que los resultados de los metanálisis deben ser objeto de cuidadosos análisis de sensibilidad, para probar la solidez de los hallazgos, y en que deben ser interpretados con cautela, aun cuando los efectos combinados sean estadísticamente significativos.

Durante las reuniones anuales de la AUA y de la EAU, los expertos discutieron la recomendación del TME para pacientes con ureterolitiasis, sin indicación de remoción invasiva del cálculo. El panel de expertos de la EAU acordó que no había datos sobre el efecto beneficioso de los bloqueantes alfa para los cálculos > 5 mm y recomendó ECA multicéntricos de alta calidad, con doble enmascaramiento y con el uso de un placebo, en los que la variable principal de resultado fuera la tasa de eliminación del cálculo.

El comité de expertos de la AUA, en contraste, concluyó con la recomendación de ofrecer bloqueantes alfa a los pacientes con cálculos ureterales distales de entre 5 mm y 10 mm.

En conclusión, la información actual de los TME para la ureterolitiasis indica un potencial beneficio de los bloqueantes alfa para los cálculos distales > 5 mm. Para los cálculos ureterales más pequeños (estadísticamente, la mayoría de ellos) no existe un beneficio claramente probado. El paciente debe ser adecuadamente informado de que se trata de un tratamiento con beneficios posibles, pero aún no comprobados. Los autores recomiendan la realización de nuevos ECA multicéntricos con buen diseño metodológico, con doble enmascaramiento, controlados con un placebo y con variables de resultado estandarizadas para poder dar respuesta a los interrogantes que aún persisten.

6 - Eficacia de la Solifenacina en Niños con Vejiga Hiperactiva

Newgreen D, Bosman B, Rittig S y colaboradores

European Urology 71(3):483-490, Mar 2017

Las opciones terapéuticas para la vejiga hiperactiva (VHA) en la población pediátrica son limitadas. Cuando las medidas generales no son eficaces está indicada la terapia con agentes antimuscarínicos. La oxibutinina es el único agente de esta clase de fármacos disponible para los niños con VHA. El trospio está aprobado para pacientes de 12 años o más, en tanto que la propiverina ha sido aprobada para el tratamiento en niños de 5 años o más, sólo en algunos países. Sin embargo, los efectos adversos asociados con estos fármacos, como la constipación, la sequedad de boca, las anomalías de la conducta, las cefaleas, los trastornos de la visión y el enrojecimiento facial, a menudo motivan la interrupción prematura del tratamiento. Asimismo, en diversos estudios, la oxibutinina se asoció con efectos adversos neurológicos, incluido el deterioro cognitivo. Sin duda, se requieren con urgencia nuevas opciones de terapia para la VHA en la población pediátrica.

El succinato de solifenacina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos, aprobado en dosis de 5 y 10 mg diarios para el tratamiento de la frecuencia miccional, la incontinencia y la urgencia urinaria en adultos con VHA; los estudios demostraron que el fármaco es eficaz y seguro en esta población. Algunos trabajos con un número reducido de enfermos también sugirieron la utilidad de este fármaco para el tratamiento de la VHA en la población pediátrica; se dispone de un preparado en suspensión oral que permite una amplia flexibilidad en la dosis. En el presente trabajo en fase 3, los autores analizan la eficacia y seguridad de la solifenacina, en suspensión oral, en pacientes de 5 a menos de 18 años con VHA (estudio LION).

La investigación a doble ciego, aleatorizada, controlada con placebo y de ajuste de la dosis se llevó a cabo en 16 países entre junio de 2012 y enero de 2014 en niños de 5 a menos de 12 años y en adolescentes de 12 a menos de 18 años con diagnóstico de VHA según los criterios de la *International Children's Continence Society*, es decir urgencia con incontinencia o sin ella, o aumento de la frecuencia miccional; fue requisito que los pacientes presentaran 4 o más episodios de incontinencia urinaria diurna en el período anterior al basal, de 7 días de duración.

Los pacientes fueron sometidos a terapia urológica durante 4 semanas, incluida la recomendación de 7 micciones programadas en 24 horas. Luego de dos semanas (visita 2) se agregó placebo (a simple ciego) a la uroterapia. En la visita 3 (basal), los pacientes que aún reunían los criterios de inclusión y exclusión fueron asignados (1:1) a doble ciego con solifenacina en suspensión oral o placebo, una vez por día durante 12 semanas, en combinación con la uroterapia. La dosis inicial de solifenacina se basó en el peso de los

enfermos, en el momento del rastreo; el objetivo fue alcanzar una exposición a la droga en sangre equivalente a la que se logra con la administración de 5 mg en los adultos (dosis equivalente pediátrica de 5 mg, PED 5). La dosis de solifenacina o placebo pudo ser aumentada o disminuida cada 3 semanas, en 3 oportunidades como máximo (semana 9) hasta la dosis final PED 2.5, PED 5, PED 7.5 o PED 10 (equivalentes a 2.5, 5, 7.5 y 10 mg en los adultos, respectivamente).

El criterio principal de valoración fue el cambio desde el inicio hasta el final del tratamiento (FT) en el volumen miccional promedio (*mean voided volume/micturition* [MVV]). Los cambios en el volumen miccional máximo diurno (*daytime maximum volume voided/micturition* [DMVV]), los episodios de incontinencia (promedio en 24 horas), el número promedio de días o noches sin incontinencia por semana y la frecuencia miccional fueron criterios secundarios de valoración. En un análisis exploratorio de eficacia se determinó la frecuencia miccional con ajuste según el volumen total basal de micción (VT_B), con el objetivo de conocer la frecuencia de los episodios de micción en ausencia de cambios en la ingesta de líquidos. El ajuste de la dosis se basó en los datos de la micción registrados por los pacientes o sus padres en planillas especiales.

Los datos de los niños y adolescentes se analizaron por separado. El análisis de eficacia se realizó en los enfermos que recibieron una dosis o más de la medicación durante el período a doble ciego y para quienes se dispuso de valores basales y de un registro o más luego del basal para el MVV (*full analysis set* [FAS]). Los análisis de seguridad se efectuaron en los pacientes que recibieron una dosis o más de medicación durante la fase a doble ciego. Para la estimación de los criterios de valoración de eficacia con datos faltantes se aplicó el método de arrastre de la última observación (*last observation carried forward* [LOCF]).

El criterio principal de valoración, los criterios secundarios de valoración y la variable exploratoria de la frecuencia de micción con ajuste según el VT_B se evaluaron con análisis de covarianza (ANCOVA), con ajuste según el tratamiento, el sexo y la región geográfica. Se estimaron los promedios de los cuadrados mínimos en los grupos y entre ellos, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Un total de 148 niños y 41 adolescentes fueron asignados de manera aleatoria a la fase de terapia a doble ciego, con uroterapia más solifenacina (73 niños y 22 adolescentes) o placebo (75 niños y 19 adolescentes). Globalmente, el 54.1% de los niños (60.3% de los enfermos asignados a solifenacina y 47.9% de aquellos asignados a placebo) y el 80.5% de los adolescentes (77.3% y 84.2% en el mismo orden) fueron de sexo femenino. La edad promedio de los niños y adolescentes fue de 7.5 años y 14.3 años, respectivamente.

Los niños tratados con solifenacina presentaron cambios más importantes entre el inicio y el FT en el MVV

(criterio principal de valoración), en comparación con el grupo placebo ($p = 0.046$); la diferencia entre el grupo de solifenacina y placebo fue de 12.1 ml (IC 95%: 0.2 a 24).

En esta población, varios análisis secundarios del criterio principal de valoración confirmaron cambios estadísticamente significativos entre el inicio y el FT con solifenacina, respecto de placebo (p para la interacción = 0.046; p en los modelos ANCOVA = 0.019; p para el país como efecto aleatorio = 0.045, y p en los análisis para mediciones repetidas en las semanas 9 y 12 = 0.040 y 0.045, respectivamente).

Los niños tratados con solifenacina presentaron un mayor incremento del DMVV respecto de los niños asignados a placebo (diferencia en el cambio promedio ajustado para la solifenacina menos el placebo de 31.9 ml; IC 95%: 4.3 a 59.5; $p = 0.024$). No se registraron diferencias significativas entre los grupos en los episodios de incontinencia en 24 horas, el número de episodios de incontinencia durante el día y la noche, el número promedio de micciones en 24 horas y la cantidad de días y noches sin episodios de incontinencia por semana. Se observó una reducción numéricamente más importante en la frecuencia miccional en el grupo de solifenacina, respecto del grupo placebo, pero la diferencia no fue significativa. En el análisis exploratorio de la frecuencia miccional con ajuste según el VT_B , se registró un cambio significativo entre el inicio y el FT, entre el grupo de solifenacina y el grupo placebo ($p = 0.028$).

Debido al escaso número de adolescentes reclutados y, por lo tanto, a la reducción del poder estadístico de los datos no fue posible establecer conclusiones definitivas.

La incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue baja. En los niños tratados con solifenacina, los efectos adversos más frecuentes fueron la constipación, la prolongación del intervalo QT ($n = 4$ en los dos casos; 5.5%), y la sequedad de boca ($n = 2$; 2.7%). En el grupo placebo, los efectos adversos fueron la constipación y la prolongación del intervalo QT ($n = 2$ para ambos; 2.7%). Todos los efectos adversos en los niños fueron de intensidad leve a moderada, con excepción de un caso de incontinencia fecal grave en un niño tratado con solifenacina. Tres adolescentes tratados con solifenacina presentaron prolongación del intervalo QT, cistitis y sequedad de fauces ($n = 1$ en cada caso), en tanto que dos adolescentes asignados a placebo presentaron prolongación del intervalo QT y dolor abdominal, cefaleas, mareos, somnolencia, visión anormal y sequedad de boca (un mismo enfermo en diferentes ocasiones).

Se registraron dos efectos adversos graves entre los niños tratados con solifenacina (epilepsia del lóbulo frontal y pielonefritis) y tres en dos pacientes asignados a placebo (linfadenitis, hipertensión arterial y taquicardia). Un adolescente asignado a solifenacina presentó apendicitis, y otro asignado a placebo refirió dolor abdominal. Ningún efecto adverso grave se consideró relacionado con el tratamiento con solifenacina.

La administración de solifenacina no se asoció con aumento del volumen residual posmiccional. El incremento del intervalo QT corregido, respecto de los valores basales, fue de 4.20 ms en los niños y de 1.49 ms en los adolescentes.

Se produjeron 8 interrupciones del protocolo entre los pacientes tratados con solifenacina (6 niños y 2 adolescentes) y 3 en los enfermos del grupo placebo (1 niño y 2 adolescentes); dichas interrupciones obedecieron a efectos adversos: prolongación del intervalo QT (grupo de solifenacina: 4 niños y 2 adolescentes; grupo placebo: 1 niño y 1 adolescente), epilepsia del lóbulo frontal e infección del tracto urinario (grupo de solifenacina: 1 niño en cada caso) y disuria (1 adolescente del grupo placebo).

Hacia la novena semana, la mayoría de los niños recibió la dosis máxima (PED 10: solifenacina, $n = 47$, 64.4%; placebo, $n = 52$; 71.2%). Entre los niños, 12 (16.4%) y 6 (8.2%) en los grupos activo y control, respectivamente, recibieron la dosis PED 7.5, en tanto que 6 (8.2%) y 8 (11%) en el mismo orden recibieron la dosis PED 5. La dosis se redujo en la semana 9 en un niño y en un adolescente en el grupo placebo. Durante el estudio.

En los niños de 5 a menos de 12 años con VHA, la administración de solifenacina en suspensión oral supera significativamente al placebo en términos del cambio del MVV, desde el inicio hasta el FT, en la semana 12 (criterio principal de valoración). Los análisis secundarios de la variable primaria confirmaron las diferencias estadísticamente significativas entre la solifenacina y el placebo. También se comprobó un efecto significativo de la solifenacina, respecto del placebo, sobre el DMVV en los niños; los resultados en conjunto confirman que la solifenacina se asocia con aumento de la capacidad funcional de la vejiga. En los niños, los principales criterios secundarios de valoración mejoraron en ambos grupos; las diferencias entre ellos no fueron estadísticamente significativas, pero debe tenerse en cuenta que el estudio no tuvo poder estadístico suficiente para detectar diferencias importantes en estos criterios de valoración.


El MVV se considera el criterio principal de valoración en los estudios que analizan la eficacia de distintos fármacos en la VHA y, según la *European Medicines Agency*, representa el principal criterio de valoración en los estudios de VHA en los niños. El incremento del MVV predice la evolución clínica favorable.

La diferencia en el efecto del tratamiento sobre el MVV para la aprobación de los agentes antimuscarínicos, incluida la solifenacina, en los adultos es de 13 a 40 ml. Aunque en el presente estudio, la diferencia con la solifenacina fue más baja, las diferencias relativas en la capacidad vesical entre los niños y los adultos deben ser tenidas en cuenta. La edad promedio de los pacientes evaluados en este trabajo fue de 7.5 años y tuvieron una capacidad vesical promedio estimada de 255 ml. Por lo tanto, el cambio observado en el MVV puede considerarse clínicamente relevante. La superioridad de la solifenacina, respecto del placebo, se confirmó en el análisis exploratorio en el cual la frecuencia miccional se ajustó en relación con las diferencias en la ingesta de líquidos, entre el inicio y el FT (frecuencia miccional con ajuste por VT_B).

Todas las dosis de solifenacina se toleraron bien; la mayoría de los efectos adversos fueron los esperados con el uso de antimuscarínicos. La incidencia de constipación

y sequedad de boca fue más baja que la que se observa comúnmente en los adultos con VHA tratados con solifenacina. En los niños, el incremento del intervalo QT corregido (4.2 ms) estuvo por debajo del umbral considerado clínicamente relevante, de 5 ms. En la mayoría de los enfermos, la dosis de solifenacina pudo aumentarse a la dosis PED 10 mg.

En conclusión, los resultados del presente estudio confirman que el tratamiento una vez por día con solifenacina en suspensión oral supera en eficacia al placebo en términos del MVV. El fármaco fue bien tolerado tanto en niños como en adolescentes.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156742

7 - Uso del Arándano en la Prevención de las Infecciones Recurrentes del Tracto Urinario

Chughtai B, Howell A, Thomas D, Blumberg J

Urology 103:2-3, May 2017

En un estudio clínico reciente, a doble ciego, Juthani-Mehta y col. evaluaron 185 mujeres de edad avanzada, internadas, con el propósito de establecer la eficacia de las cápsulas de arándano sobre la bacteriuria más piuria. Durante el año de la investigación, 92 pacientes recibieron cápsulas de arándano (72 mg en total, equivalente a 20 onzas [591.471 ml] de jugo de arándano) y 93 enfermas recibieron placebo. El criterio principal de valoración fue la presencia de bacteriuria con piuria. La infección sintomática del tracto urinario, la mortalidad, las internaciones y otros eventos clínicos relevantes fueron criterios secundarios de valoración.


Los autores del mencionado estudio concluyeron que todos los productos con arándanos son ineficaces para evitar las infecciones del tracto urinario y, por lo tanto, no deberían ser recomendados con este objetivo. La necesidad de opciones alternativas para la profilaxis de estas infecciones, en el contexto de la prevalencia creciente de cepas bacterianas con resistencia a los antibióticos, y los resultados favorables referidos en una revisión sistemática reciente de estudios aleatorizados y controlados (Wang CH y col.) merecen atención especial. En el estudio de Juthani-Mehta y col. se utilizaron preparados producidos con métodos estandarizados, siguiendo las pautas establecidas en una revisión Cochrane de 2012. Sin embargo, no podían esperarse resultados positivos, en términos de la prevención de las infecciones urinarias recurrentes, en una población en la cual el 69.2% de las pacientes no presentó dichas infecciones en el año anterior al estudio y, por lo tanto, no presentaban infecciones recurrentes del tracto urinario, según las guías 2010 de la *Infectious Diseases Society of America*.

Si el objetivo del estudio fue determinar si los preparados con arándanos disminuyen los índices de bacteriuria asintomática (BA), el 42% de las enfermas no reunieron criterios de BA al inicio del trabajo. Si bien

la BA es un fenómeno frecuente en los sujetos de edad avanzada, las guías 2005 de la *Infectious Diseases Society of America* no recomiendan el rastreo o el tratamiento de esta entidad en esta población. Asimismo, se ha comprobado que el tratamiento no disminuye los índices de infección sintomática ni mejora la supervivencia, en los sujetos de edad avanzada.

En los estudios incluidos en la revisión sistemática y metanálisis de Wang y col., los productos con arándanos se asociaron con reducción de los índices de infección del tracto urinario en diversas poblaciones de alto riesgo. Aunque el 21% de las mujeres del estudio referido fallecieron, el 37% con alteraciones del estado cognitivo, el 68% con incontinencia urinaria y el 44% con incontinencia fecal, las pacientes asignadas al tratamiento con preparados de arándanos presentaron una reducción del 17% en la incidencia de infecciones sintomáticas del tracto urinario, una disminución del 33% del riesgo de internación, un descenso del 67% en la incidencia de bacteriuria por gérmenes resistentes a múltiples drogas y una disminución del 24% en la necesidad de utilización de antibióticos. Los autores destacan, sin embargo, que el estudio no estuvo diseñado para detectar diferencias significativas en estos criterios de valoración.

Si el objetivo del estudio fue determinar si todas las mujeres internadas en instituciones geriátricas, con riesgo de infección del tracto urinario o sin éste, deberían consumir productos con arándanos, la respuesta es afirmativa. En cambio, si el objetivo del estudio fue evaluar pacientes con BA o enfermas con infecciones recurrentes del tracto urinario, el diseño no tuvo poder estadístico suficiente para establecer conclusiones definitivas. Abandonar la investigación realizada durante más de 25 años sobre los efectos de los preparados con arándanos sobre la salud del tracto urinario, en función de los resultados del estudio mencionado, no parece una estrategia apropiada. Sea cual fuere el efecto preciso, se debe garantizar la calidad de los trabajos clínicos controlados con alternativas a los antibióticos, como los arándanos, con el objetivo de revertir la tendencia creciente de infecciones del tracto urinario por gérmenes resistentes a los antibióticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/156744

8 - Terapia Combinada con Mirabegrón y Solifenacina en Pacientes con Vejiga Hiperactiva e Incontinencia Urinaria

Drake M, Chapple C, MacDiarmid S y colaboradores

The Journal of Urology 197(3):767-768, Mar 2017

La urgencia urinaria, habitualmente asociada con mayor frecuencia miccional diurna y nocturia, con incontinencia de urgencia o sin ella, en ausencia de infección del tracto urinario u otras afecciones francas, es el trastorno característico de la vejiga hiperactiva (VHA). En comparación con otros síntomas vinculados con la VHA, la incontinencia de urgencia, presente

en alrededor de la tercera parte de los pacientes con VHA, compromete considerablemente la calidad de vida y se asocia con índices altos de depresión, distrés psicológico y emocional y aislamiento social. Asimismo, la incontinencia urinaria genera costos importantes para los sistemas de salud y disminuye la productividad.

Los agentes antimuscarínicos (por ejemplo, la solifenacina) y el mirabegrón, un agonista de los receptores beta₃-adrenérgicos, representan las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la VHA. Si bien la eficacia de estas dos clases de agentes es similar, el mirabegrón no se asocia con efectos adversos anticolinérgicos; de hecho, la incidencia de sequedad de boca es similar a la referida con placebo. En la práctica, los enfermos suelen ser tratados inicialmente con agentes antimuscarínicos; no obstante, la respuesta sintomática suele ser insuficiente. El incremento de la dosis de los fármacos antimuscarínicos aumenta considerablemente el riesgo de aparición de efectos adversos, un fenómeno que puede motivar la interrupción de la terapia. Cuando la terapia por vía oral no es exitosa puede intentarse el tratamiento intravesical con toxina botulínica; sin embargo, esta modalidad terapéutica se acompaña de infecciones urinarias, tiene una respuesta variable y requiere del cateterismo intermitente.

En el estudio BESIDE se comparó la eficacia del tratamiento combinado con solifenacina y mirabegrón, respecto de la terapia aislada con solifenacina durante 12 semanas en pacientes con VHA que permanecieron con incontinencia urinaria luego de 4 semanas de monoterapia con solifenacina en dosis de 5 mg por día. El criterio principal de valoración del estudio fue determinar la superioridad de la terapia combinada con solifenacina (5 mg) y mirabegrón (50 mg), respecto de la monoterapia con solifenacina, en dosis de 5 mg. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado, respecto de la monoterapia con 5 o 10 mg de solifenacina, y la no inferioridad (y potencial superioridad) de la terapia combinada, en comparación con la monoterapia con 10 mg de solifenacina fueron criterios secundarios de valoración. En un estudio previo de diseño abierto y posterior a la comercialización, realizado en Japón, se comprobó la eficacia y la tolerabilidad del agregado de mirabegrón en dosis de 25 o 50 mg al tratamiento con solifenacina, en dosis de 2.5 o 5 mg por día, en comparación con la monoterapia con solifenacina.

El estudio aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos y en fase IIIB se llevó a cabo en múltiples centros en pacientes de 18 años o más con síntomas de VHA de 3 meses o más de duración. Los enfermos que presentaron un promedio de dos o más episodios de incontinencia en 24 horas ingresaron en una fase de dos semanas libre de tratamiento farmacológico, destinada a eliminar los efectos de la terapia previa y para familiarizarse con el registro electrónico del perfil miccional. Luego de 4 semanas de terapia a simple ciego con 5 mg diarios de solifenacina, los pacientes

que permanecieron con incontinencia urinaria (uno o más episodios en el registro de 3 días) fueron aptos para iniciar la fase de tratamiento a doble ciego. Estos enfermos fueron asignados de manera aleatoria al tratamiento durante 12 semanas con solifenacina, en dosis de 5 mg por día, en combinación con mirabegrón (en dosis iniciales de 25 mg, con duplicación de la dosis después de la cuarta semana; grupo de terapia combinada [TC]), solifenacina, 5 mg por día (S5) o solifenacina, en dosis de 10 mg diarios (S10).

Durante la fase de terapia a doble ciego, la eficacia se determinó mediante el registro sintomático en los tres días previos a cada control. El criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio desde el inicio hasta el final del tratamiento (FT) en el número promedio de episodios de incontinencia en 24 horas. El cambio en el número promedio de micciones en 24 horas y el número promedio de episodios de incontinencia en los 3 días previos a los controles fueron criterios secundarios de valoración de eficacia. En el análisis de la totalidad de la cohorte (*full analysis set* [FAS]), la principal comparación fue entre la TC y el tratamiento con S5; la comparación entre la TC y S10 fue un análisis secundario. En la población por protocolo (PP), la no inferioridad de la TC, respecto de S10, fue el principal criterio secundario de valoración.

Los cambios en las semanas 4, 8, 12 y al FN, respecto de los registros basales, en el número promedio de episodios de urgencia (grado 3/4 en la *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale* en 24 horas), el volumen promedio miccional, el número promedio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas, el número promedio de protectores usados en 24 horas, el número promedio de episodios de nocturia, el puntaje en la *Patient Perception of Bladder Condition* y el porcentaje de pacientes que respondieron satisfactoriamente al tratamiento (ningún episodio de incontinencia al FT) fueron otros criterios secundarios de valoración. El criterio principal de valoración y los principales criterios secundarios de valoración se analizaron en las semanas 4, 8 y 12. Se tuvieron en cuenta los efectos adversos en general y los efectos adversos relacionados con los efectos antimuscarínicos.

En los análisis estadísticos de los enfermos que interrumpieron el tratamiento antes de la semana 12 se aplicó el método de arrastre de la última observación. El criterio principal de valoración se analizó con modelos de covarianza (ANCOVA), con consideración de diversos factores, entre ellos el sexo, la edad (< 65 años y 65 años o más) y la reducción de los episodios de incontinencia en el período inicial de 4 semanas (< 50%, ≥ 50%). Los restantes criterios de valoración se analizaron con modelos ANCOVA y de regresión de Poisson para efectos mixtos.

Un total de 2174 pacientes fueron asignados a TC (n = 727), S5 (n = 728) o S10 (n = 719). Las características demográficas y basales fueron similares en los tres grupos de pacientes.

En la FAS, el cambio ajustado desde el inicio hasta el FT en el número promedio de episodios de incontinencia en 24 horas (criterio principal de valoración) fue significativamente más importante en el grupo de TC (-1.80), respecto del grupo asignado a S5 (-1.53). Al

FT, las reducciones en el número diario promedio de micciones y los episodios de incontinencia en los 3 días previos a los controles fueron significativamente más importantes en el grupo de TC, en comparación con el grupo S5. La TC no fue inferior al tratamiento con S10 para los criterios secundarios de valoración y fue superior a la terapia con S10, en términos de la disminución de la frecuencia miccional, tanto en la FAS como en la PP.

Se comprobaron diferencias significativas a favor de la TC a partir de la cuarta semana, respecto de la terapia con S5, y a partir de la octava semana, en comparación con la terapia con S10. El número de pacientes sin episodios de incontinencia urinaria al FT fue significativamente mayor en el grupo de TC (46%), en comparación con el grupo de S5 (37.9%) y S10 (40.2%); los *odds ratios*, respecto de S5 y S10 fueron de 1.47 (IC 95%: 1.17 a 1.84) y 1.28 (IC 95%: 1.02 a 1.61), respectivamente.

Se comprobaron mejoras significativas en todos los criterios secundarios de valoración (con excepción de la nocturia) en el grupo de TC, respecto del grupo de S5, y para la mayoría de los criterios de valoración, respecto de S10. Los análisis por subgrupos mostraron que las mejoras en el criterio principal de valoración y en los principales criterios secundarios de valoración con la TC, respecto de la monoterapia con solifenacina, no dependieron de la edad (para la frecuencia miccional y la incontinencia) y fueron independientes del sexo (para la frecuencia miccional).

La incidencia de efectos adversos fue más baja en el grupo de S5 (33.1%) y más alta en el grupo de S10 (39.4%); la frecuencia en el grupo de TC fue intermedia (35.9%). La sequedad de boca y la constipación fueron los efectos adversos más frecuentes. La incidencia de sequedad de boca fue más baja en el grupo de TC (5.9%), en comparación con el grupo de S10 (9.5%), pero similar a la registrada en el grupo de S5 (5.6%). Se registraron diferencias entre los grupos en la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad (1.5% en el grupo de TC; 0.8% en los grupos S5 y S10) y constipación (4.6% en el grupo de TC, 3% en el grupo S5 y 4.7% en el grupo S10). Ningún paciente presentó retención urinaria aguda que motivara el cateterismo.

Se comprobó una diferencia promedio de 1 mm Hg en la presión arterial sistólica entre el grupo de TC y los grupos de solifenacina al FT. No se observaron cambios clínicamente relevantes en los signos vitales, incluso cuando se consideró la utilización de beta bloqueantes y la presencia de hipertensión arterial, en los hallazgos electrocardiográficos o en el volumen residual posmiccional. Sólo unos pocos pacientes (5 o menos por grupo) presentaron alguna modificación potencialmente significativa en las variables bioquímicas.

La combinación de dos medicamentos con mecanismo diferente de acción podría asociarse con mejoría de los síntomas de la VHA sin exacerbar los síntomas anticolinérgicos y evitando el aumento de la dosis de las drogas antimuscarínicas y los tratamientos más invasivos.

La población analizada en el presente estudio estuvo integrada predominantemente por mujeres y se caracterizó por la presencia de un promedio de

3 o más episodios de incontinencia en 24 horas; el tratamiento combinado con solifenacina en dosis de 5 mg y mirabegrón en dosis de 50 mg mejoró los síntomas principales de la VHA y se toleró muy bien, en comparación con la monoterapia con solifenacina. La TC, durante 12 semanas, redujo significativamente el número promedio de episodios diarios de incontinencia (-0.26 episodios en 24 horas), los episodios de incontinencia en los 3 días previos a los controles (reducción del 18%) y la frecuencia miccional diaria (-0.45 micciones en 24 horas), en comparación con el tratamiento con S5. La magnitud de la mejoría en la incontinencia y la frecuencia miccional fue semejante a la observada en un estudio en el cual se comparó la eficacia del mirabegrón en dosis de 50 mg, respecto de placebo.


El tratamiento combinado no fue inferior a la terapia con S10 en los principales criterios secundarios de valoración (frecuencia miccional e incontinencia en 3 días) y superó en eficacia a la terapia con S10 en términos de la frecuencia miccional, y otros criterios secundarios de valoración. La mejoría observada en el grupo de TC, respecto del tratamiento con S10, fue estadísticamente significativa para todos los criterios de valoración, con excepción de la nocturia y la incontinencia en los 3 días previos a los controles.

La incontinencia se asocia con compromiso sustancial de la calidad de vida y del funcionamiento social; en el estudio, el porcentaje de pacientes sin incontinencia al FT fue más alto en el grupo de TC: las probabilidades de estar sin incontinencia fueron 47% y 28% más elevadas con la TC en comparación con el tratamiento con S5 y S10, respectivamente.

La TC se toleró bien; el perfil de seguridad fue, en general, similar a los perfiles de seguridad de cada uno de los fármacos. La incidencia global de efectos adversos fue más baja que la de 72.4% referida en el estudio japonés con el agregado de 50 mg de mirabegrón al tratamiento con S5. La incidencia de la mayoría de los efectos adversos con la TC fue similar o más baja que la observada en el grupo S10. La sequedad de boca, el efecto adverso más común asociado con los agentes antimuscarínicos, fue menos frecuente en el grupo de TC, respecto del grupo S10, y similar en frecuencia a la observada en el grupo S5. No se registró heterogeneidad importante en la respuesta, en función al estado hipertensivo de los enfermos o el uso de agentes beta bloqueantes. Los resultados en conjunto sugieren, entonces, que la combinación de solifenacina y mirabegrón podría ser una alternativa aceptable al aumento de la dosis de solifenacina.

Los resultados del presente estudio indican que en los enfermos con VHA que persisten con incontinencia urinaria a pesar del tratamiento con 5 mg de solifenacina, el agregado de mirabegrón en dosis de 50 mg por día se asocia con mejoras clínicas más importantes, en comparación con la suplicación de la dosis de solifenacina. El tratamiento combinado se toleró bien. La combinación de solifenacina y mirabegrón deberá ser analizada en la práctica diaria, como una posible alternativa a los abordajes actuales que consisten en el aumento de la dosis de los agentes

antimuscarínicos o la implementación de terapias invasivas, como la inyección intravesical de toxina botulínica o la neuromodulación.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/156754

9 - Tratamiento de la Vejiga Hiperactiva en los Enfermos con Hiperplasia Prostática Benigna

Kosilov K, Loparev S, Ivanovskaya M, Kosilova L

American Journal of Men's Health 10(2):157-163, Mar 2016

La infección crónica, la hipercolesterolemia y los trastornos hormonales son algunas de las etiologías posibles de la hiperplasia prostática benigna (HPB), originada en el epitelio glandular o el estroma de la próstata. Estos factores inducen la proliferación no regulada del tejido conectivo, el músculo liso y el epitelio glandular.

La prevalencia estimada de la HPB es del 10.3%, pero alcanza el 24% a la edad de 80 años. Según los resultados de un estudio, el riesgo de HPB en un hombre de 46 años, en los siguientes 30 años, es superior al 45%; por lo tanto, la prevalencia de obstrucción uretral secundaria a HPB aumenta del 1.2% entre los 40 y 49 años, al 36% en los pacientes de más de 70 años. Una investigación demostró que el 8% de los hombres de 40 años, el 50% de los pacientes de 50 años y el 90% de los enfermos de más de 90 años tienen HPB.

En las personas de edad avanzada, el índice promedio de crecimiento de la próstata es del 2% al 2.5%, y el riesgo de HPB aumenta considerablemente en las personas de más de 45 a 50 años. Los síntomas de vejiga hiperactiva (VHA) generan problemas importantes en los pacientes con HPB. Más del 67% de los hombres con HPB refieren anomalías miccionales, sobre todo en la fase de acumulación y de eliminación de la orina. Según las observaciones de un estudio, alrededor del 50% de los hombres de más de 50 años tiene HPB, y aproximadamente la mitad de ellos refieren síntomas compatibles con VHA de diferente gravedad.

Los síntomas secundarios a la hiperactividad del detrusor habitualmente se tratan con una combinación de alfa bloqueantes y agentes antimuscarínicos. La combinación de inhibidores de la 5-alfa-reductasa y fármacos antimuscarínicos es muy utilizada para el alivio de los síntomas atribuibles a la VHA. Dos estudios confirmaron la eficacia y la seguridad de la terapia simultánea con tamsulosina y solifenacina en pacientes con HPB. Aunque en ninguna de estas investigaciones se utilizó cistometría para conocer el estado del tracto urinario inferior (TUI), se ha sugerido que este procedimiento es necesario para detectar diferencias en el perfil urodinámico en los enfermos con HPB, para seleccionar el tratamiento óptimo en cada caso y para anticipar la respuesta a la terapia. Por el momento, la utilidad de los tratamientos en pacientes con síntomas

graves y refractarios de VHA se desconoce.

En una investigación previa, los autores refirieron resultados favorables con el uso combinado de dos agentes antimuscarínicos (trospio y solifenacina que actúan sobre diferentes tipos de receptores muscarínicos), en pacientes de edad avanzada con VHA. El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia y la seguridad de estos fármacos en los enfermos con HPB tratados con tamsulosina y que presentaban síntomas importantes de VHA.

La investigación se llevó a cabo en el Departamento de Urología del *Gerontological Inpatient Hospital* de Vladivostok, entre 2012 y 2014. Fueron incluidos 388 enfermos de 50 años o más (58.4 años en promedio), con diagnóstico inicial de HPB (8 a 19 puntos en el *International Prostate Symptom Score* [IPSS] y volumen urinario residual de 100 ml o menos); los enfermos no debían haber recibido tamsulosina o agentes antimuscarínicos antes del reclutamiento.

Se seleccionaron pacientes con HPB y síntomas graves de VHA de más de un año de duración. Se excluyeron los sujetos con anomalías del TUI y la próstata, no relacionadas con las enfermedades en evaluación, entre otros criterios de exclusión. La VHA grave se estableció en los individuos con más de tres episodios de incontinencia urinaria por día. Estos pacientes fueron asignados a dos grupos de terapia: activo (o principal) y control; el criterio principal de valoración fue el número de enfermos con HPB y síntomas graves de VHA. El puntaje > 19 en el IPSS, el puntaje > 30 en el OAB-V8 y los trastornos urodinámicos fueron los criterios para considerar VHA grave. El estado del TUI luego del tratamiento fue el criterio secundario de valoración.

Los enfermos del grupo de tratamiento activo fueron tratados con tamsulosina en dosis de 0.4 mg, solifenacina en dosis de 5 mg y trospio en dosis de 5 mg por día, durante 8 semanas, en tanto que los enfermos del grupo control sólo recibieron tamsulosina, en dosis de 0.4 mg por día, durante el mismo período. Los participantes completaron el IPSS (el puntaje > 19 indica síntomas graves), el *OAB-Awareness Tool* (AT)-V8 y planillas diarias para el registro del volumen urinario y el número de episodios de urgencia, incontinencia y micción nocturna. Los pacientes fueron sometidos a cistometría para conocer el volumen residual posmiccional, el volumen de la vejiga en el momento del primer deseo de orinar, la capacidad vesical y la adaptabilidad del detrusor, y a urometría de flujo para el registro del índice de flujo máximo y promedio. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas de Wilcoxon y de Kruskal-Wallis; la relación entre los procesos se determinó con coeficientes de Spearman. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El 44.3% de los pacientes con HPB (172 de 388) tuvo síntomas graves de VHA (criterio principal de valoración). Los resultados del IPSS y del cuestionario de VHA, las planillas de síntomas vesicales y las manifestaciones urodinámicas difirieron considerablemente antes del tratamiento y después de este (criterio secundario de valoración). Se comprobó

una correlación sustancial en la variabilidad de los parámetros del IPSS (coeficiente de Spearman, $r = 0.6$ a 0.9 ; $p < 0.05$).

Los principales parámetros del cuestionario OAB-AT revelaron disminuciones considerables del puntaje luego de la terapia, en el grupo de tratamiento activo; el criterio que mejoró más fue el puntaje de frecuencia miccional diurna, de 3.8 a 1.3 ($p < 0.01$). La disminución en el grupo control, luego de la terapia, no fue pronunciada. Para los parámetros restantes se observó disminución considerable en la mediana del número de puntos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Las correlaciones entre las variables urodinámicas en los dos grupos, antes del tratamiento y después de este, estuvieron en el espectro de $r = 0.2$ a $r = 0.5$ ($p < 0.05$).

La frecuencia miccional diurna disminuyó de 9.2 antes del tratamiento a 5.7, luego de completadas las 8 semanas de terapia ($p < 0.05$). Los cambios más importantes se comprobaron para la urgencia miccional (de 6.2 a 2 puntos, $p < 0.01$) y para los episodios de incontinencia (de 3.4 a 0.9; $p < 0.01$). Se encontraron correlaciones débiles para los cambios en los parámetros en los grupos de tratamiento activo y control ($r = 0.1$ a 0.4 ; $p < 0.01$), pero los cambios en el grupo control no fueron estadísticamente significativos.

Las modificaciones en los parámetros urodinámicos coincidieron con las de los síntomas vesicales. En el grupo principal (tratamiento activo), la capacidad vesical fue la variable que más se modificó luego del tratamiento (de 233.7 a 372.8; $p < 0.01$). El índice de flujo promedio, el volumen vesical en el momento del deseo de orinar y la adaptabilidad del detrusor mejoraron de manera significativa. En cambio, en el grupo control, la mayoría de los parámetros urodinámicos permanecieron sin cambios después del tratamiento. Las correlaciones entre los cambios de las variables en ambos grupos fueron débiles para la mayoría de las comparaciones.

Se observaron diferencias significativas en la frecuencia miccional diurna y la incontinencia de urgencia (OAB-AT-V8), los episodios de incontinencia y urgencia y las variables urodinámicas de capacidad vesical ($p < 0.05$ para todas ellas). Los indicadores del estado del TUI en los enfermos del grupo de tratamiento activo, luego de la terapia, fueron normales o casi normales.

Seis pacientes del grupo principal interrumpieron el protocolo de manera prematura por efectos adversos (sequedad de boca e hipertensión arterial); tres pacientes del grupo control abandonaron el estudio de manera anticipada (por falta de eficacia, sequedad de boca y debilidad).

Un total de 17 enfermos (12 en el grupo de tratamiento activo y 5 en el grupo control) refirió efectos adversos que no motivaron la interrupción de la intervención (sequedad de boca y ojos, trastorno de la acomodación, exantemas y reducción de la libido). Los 5 enfermos del grupo control informaron sequedad de boca.

Los síntomas graves de VHA en los enfermos con HPB generan problemas importantes para los pacientes y

desafíos sustanciales para los profesionales. El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de la terapia de esos síntomas con la combinación de dos agentes antimuscarínicos que actúan sobre diferentes receptores. Si bien la triple terapia utilizada en el presente estudio podría ser criticable, la información disponible a partir de diversas bases de datos, como PubMed, PubMed Central, Scopus y CrossRef, entre otras, sugiere la eficacia relativa del tratamiento simultáneo con solifenacina y tamsulosina en los enfermos con HPB. No obstante, también se sabe que el alivio de los síntomas de la VHA con una única medicación, incluida la solifenacina, a menudo no se logra; un número considerable de pacientes no refiere satisfacción con esta forma de terapia. El uso de dos agentes antimuscarínicos sería particularmente útil para los enfermos con VHA y sintomatología grave, sin que se incremente el riesgo de efectos adversos.

En opinión de los autores, en estos pacientes, la terapia combinada con trospio y solifenacina sería beneficiosa por los efectos de cada fármaco sobre los diferentes receptores muscarínicos vesicales, sobre todo los receptores colinérgicos M_1 y M_3 de la vejiga, capaces de suprimir los síntomas graves de la VHA, presentes en los enfermos con HPB.

La eficacia de la tamsulosina sobre los síntomas de la HPB, y la de la terapia combinada con trospio y solifenacina sobre los síntomas de la VHA, ha sido bien establecida. En el presente estudio, la utilidad del esquema de triple terapia fue elevada. Los puntajes promedio de la mayoría de los parámetros del IPSS y del cuestionario OAB disminuyeron considerablemente. Los resultados de las planillas sintomáticas se correlacionaron bien con los datos objetivos de la evaluación urodinámica; el número de efectos adversos no fue superior al esperado con la monoterapia con agentes antimuscarínicos.

La tamsulosina ejerce bloqueo selectivo sobre los receptores adrenérgicos alfa 1a, localizados en el músculo no estriado de la próstata, el cuello vesical y la porción prostática de la uretra, mientras que el trospio y la solifenacina actúan sobre los receptores vesicales M_1 y M_3 . Por lo tanto, es razonable suponer que el tratamiento combinado se asocie con efecto sinérgico. En el futuro se deberán determinar las dosis óptimas de los agentes antimuscarínicos, utilizados en combinación; de hecho, es posible que dosis más bajas de estos fármacos sean igualmente eficaces.

El 44% de todos los enfermos con HPB refiere síntomas graves de VHA. Se comprobaron correlaciones importantes entre los parámetros clínicos y objetivos en el estudio del estado del TUI de los pacientes con HPB y VHA grave, en el contexto del tratamiento con tamsulosina y la combinación de agentes antimuscarínicos. En conjunto, los resultados del presente estudio indican que la combinación de dosis estándar de trospio y solifenacina es eficaz y segura para el alivio de los síntomas graves de VHA, en los pacientes de más de 50 años con HPB tratados con tamsulosina.



Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 8 (2018) 29

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes no es un efecto adverso asociado con los bloqueantes alfa?	A) Astenia. B) Mareos. C) Disfunción eyaculatoria. D) Disfunción eréctil.
2	¿Cuál de las siguientes situaciones se considera incontinencia urinaria complicada?	A) Incontinencia asociada con prolapso genitourinario. B) Cirugía previa de la incontinencia. C) Disfunción vesical neurogénica. D) Todas son correctas.
3	¿Cuáles son las asociaciones familiares entre el cáncer de próstata y otros tumores?	A) El cáncer de próstata familiar parece estar genéticamente asociado con el cáncer de mama. B) El cáncer de próstata familiar parece estar genéticamente asociado con los tumores del sistema nervioso central. C) El cáncer de próstata familiar parece estar genéticamente asociado con los tumores de riñón. D) Todas ellas.
4	¿Cuáles son las ventajas de la terapia de privación de andrógenos intermitente, en los pacientes con cáncer de próstata en estadio avanzado?	A) En comparación con la terapia continua, la terapia intermitente se asocia con riesgo más bajo de insuficiencia cardíaca. B) En comparación con la terapia continua, la terapia intermitente se asocia con riesgo más bajo de fracturas. C) Ambas ventajas. D) En comparación con la terapia continua, la terapia intermitente se asocia con riesgo más bajo de infarto agudo de miocardio.
5	¿Cuál de las siguientes no es una variable de resultado recomendada para los estudios de efectividad de los tratamientos de las ureterolitiasis?	A) Persistencia de la hematuria. B) Tiempo transcurrido hasta la expulsión del cálculo. C) Tasa de expulsión estimada por tomografía computarizada. D) Tasa de expulsión estimada por la falta de realización de nuevos estudios urológicos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Disfunción eréctil.	Los efectos adversos de los bloqueantes alfa incluyen cansancio, astenia, mareos, alteraciones de la eyaculación, congestión nasal e hipotensión postural.	D
2	Todas son correctas.	La incontinencia urinaria complicada incluye la incontinencia asociada con prolapso genitourinario, la incontinencia mixta, el antecedente de cirugía de la incontinencia, la disfunción vesical neurogénica, la incontinencia asociada con anomalías estructurales de la vía urinaria y la incontinencia continua.	D
3	Todas ellas.	En un estudio reciente se comprobaron todas estas asociaciones.	D
4	Ambas ventajas.	En un estudio poblacional reciente, la terapia de privación de andrógenos administrada de manera intermitente se asoció con riesgo reducido de estas dos formas de toxicidad.	C
5	Persistencia de la hematuria.	El tiempo transcurrido hasta la expulsión del cálculo, la tasa de expulsión (estimada por tomografía computarizada o por la falta de realización de nuevos estudios urológicos) y el requerimiento de analgésicos son consideradas variables de resultado reproducibles y confiables en los estudios sobre tratamientos médicos expulsivos de las ureterolitiasis.	A

VESICARE®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto 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 de Succinato de Solifenacina una vez al día. 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: 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. Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4: La dosis máxima de VESICARE® deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con dosis terapéuticas de potentes inhibidores del CYP3A4. 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, pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías: Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes, pacientes sometidos a hemodíalisis, pacientes con insuficiencia hepática grave, pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4. **ADVERTENCIAS:** Antes de iniciar el tratamiento con VESICARE® deben ser valoradas otras causas de micción frecuente. 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. **PRECAUCIONES:** 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 neurológica. Interacciones farmacológicas: Inhibidores potentes del citocromo P450 3A4: ketoconazol, ritonavir, nefinavir, itraconazol. 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:** Gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, enfermedades de reflujo gastroesofágico, garganta seca, obstrucción colónica, impacción fecal. Infectológicas: infección de las vías urinarias, cistitis. Sistema Nervioso: somnolencia, disgeusia. Oftalmológicas: visión borrosa, ojos secos. Generales: cansancio, edema de las extremidades inferiores. Respiratorias: sequedad nasal. Piel y tejido subcutáneo: piel seca. Urológicas: dificultad de micción y retención urinaria. 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: Ene-2006.

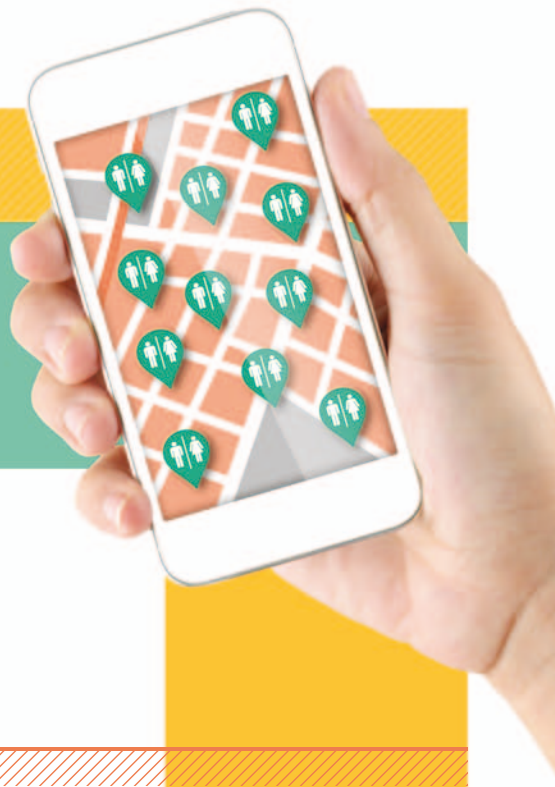
MYRBETRIC®. Comprimidos de liberación prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido de liberación prolongada contiene mirabegron 25 – 50 mg. **ACCION TERAPEUTICA:** Antiespasmódico urinario. **INDICACIONES:** Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción 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 tiordazina, flecainida, propafenona, imipramina, desipramina. Efecto sobre transportadores: inhibidor débil de P-gp. Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Embarazo: debido al limitado uso de mirabegron en embarazadas, no se recomienda utilizar Myrbetric® durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Lactancia: Mirabegron no debe administrarse durante la lactancia. Fertilidad: No se ha establecido el efecto de mirabegron sobre la fertilidad humana. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: nula o insignificante. **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes: Infección del tracto urinario, taquicardia. Frecuentes observadas durante la experiencia post comercialización: náuseas, estreñimiento, diarrea, cefalea, mareo. Poco frecuentes: infección vaginal, cistitis, palpación, fibrilación auricular, dispepsia, gastritis, urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular, prurito, hinchazón de las articulaciones, prurito vulvovaginal, aumento de la presión arterial, aumento de 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: Jul-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 Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Un comprimido al día. Se puede ingerir independientemente de las comidas. El comprimido debe ingerirse entero y no debe romperse ni masticarse. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina o a cualquiera de los excipientes. Historia de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave. **ADVERTENCIAS:** Al igual que con otros bloqueantes alfa, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento con OMNIC OCAS® lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. Ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido. **PRECAUCIONES:** Antes de iniciar el tratamiento con OMNIC OCAS® se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, la determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. No ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de < 10 ml/min) por lo que deberá utilizarse con precaución. Interacciones farmacológicas: cimetidina, furosemida, diclofenac, warfarina y antagonistas de receptores adrenérgicos alfa. Embarazo y Lactancia: OMNIC OCAS® está destinado a pacientes masculinos únicamente. Efectos sobre la capacidad de conducir maquinarias: No se dispone de datos respecto a si OMNIC OCAS® afecta de manera adversa la capacidad para conducir u operar maquinarias. Sin embargo, en este aspecto, los pacientes deben estar conscientes de que pueden sufrir mareos. **REACCIONES ADVERSAS:** Cardíacas: palpitaciones. Gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos. Generales: astenia. Sistema nervioso: mareo, cefalea, síncope. Genitales: alteraciones de la eyaculación, priapismo. Respiratorias: rinitis. Piel y tejido subcutáneo: exantema, prurito, urticaria, angioedema. Vasculares: hipotensión postural. 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: Oct-2005.

VESOMNI®. Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Solifenacina 6 mg - Tamsulosina 0,4 mg. Excipientes: c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Grupo farmacoterapéutico: antagonistas del receptor adrenérgico alfa. Código ATC: G04CA53. **INDICACIONES:** Tratamiento de los síntomas de almacenamiento moderados a graves (urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional) y los síntomas de incontinencia asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB). **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Varones adultos, incluidos adultos mayores. Un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg) una vez al día por vía oral con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg). El comprimido debe tragarse entero, intacto, sin morder ni masticar. No triture el comprimido. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Pacientes en tratamiento con hemodíalisis. 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 bifosfonatos) 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" (IFS) (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 IFS 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, nefinavir 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 diclofenac y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea con furosemida causa un descenso de las concentraciones plasmáticas de la tamsulosina. Fertilidad: No se ha determinado el efecto de Vesomni® sobre la fertilidad. Los estudios en animales con solifenacina y 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 maquinarias: 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 maquinarias. **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, sequedad 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: Oct-2014.

Un enfoque
diferente para la
Vejiga Hiperactiva

Myrbetric[®] mirabegron 25 / 50 mg



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

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



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

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

(*) Al mes de Abril 2017

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) ó al (011) 48589000 - interno 229 - 0800-220-2273 (CARE)

PRESENTACIONES
25 / 50 mg

Por 30 comprimidos
de liberación
prolongada

ÚNICO
en Argentina



Vesomni®

Solifenacina 6 mg / Tamsulosina OCAS 0,4 mg

La fuerza de la combinación



NUEVA COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON STUI/HPB

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



Referencias: **1.** Van Kerrebroeck P, et al; Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety 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 Oct-2014

STUI: Síntomas de Tracto Urinario Inferior / HPB: Hiperplasia Prostática Benigna / TUF^s: Score Total de Urgencia y Frecuencia / IPSS: Score Internacional de Síntomas Prostáticos / RUA: Retención Urinaria Aguda.
Siguiendo pautas internacionales, Vesomni® 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) ó al (011) 48589000 - interno 229 - 0800-220-2273 (CARE)

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

606188

