

Colección  
**Trabajos Distinguidos**  
**Urología**  
 Serie

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

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas ..... 3

**Artículos distinguidos**

**A - Relación de los cánceres de próstata y de mama con el consumo de alcohol**  
*Gerardo Castro, SIIC* ..... 4

**Informes seleccionados**

**Reseñas seleccionadas**

**1 - Tratamiento del Paciente Oncológico con Recaidas Posteriores a la Prostatectomía Radical. Comparación entre la Radioterapia Adyuvante y la Radioterapia de Rescate**  
*Rodríguez J, Liauw S, Eggener S*  
*Urologic Clinics of North America* 44(4):597-609, 2017 ..... 10

**2 - Revisión Sistemática de las Pruebas en el Punto de Atención en el Diagnóstico de la Infecciones Urogenitales por *Chlamydia trachomatis***  
*Kelly H, Coltart C, Peeling R y col.*  
*Sexually Transmitted Infections* 93(S4):22-30, Dic 2017 .... 12

**3 - Envejecimiento y Salud Sexual: Encarar el Problema**  
*Kaya E, Sikka S, Kadowitz PJ, Gur S*  
*Aging Male* 20(2):65-80, Jun 2017 ..... 14

**4 - Rendimiento Diagnóstico de la Resonancia Magnética para la Detección de las Metástasis Óseas en el Cáncer de Próstata: Reseña Sistemática y Metanálisis**  
*Woo S, Suh C, Kim S y col.*  
*European Urology* 73:81-91, 2018 ..... 16

**5 - Supervivencia y Complicaciones luego de la Cirugía y la Radioterapia en el Cáncer de Próstata Localizado: Revisión Internacional de Colaboración**  
*Wallis C, Glaser A, Nam R y col.*  
*European Urology* 73(1):11-20, Ene 2017 ..... 18

**Novedades seleccionadas**

**6 - Eficacia de Tratamientos de Fertilización Asistida: Efecto de la Abstinencia**  
*Periyasamy A, Mahasampath G, Kamath M y col.*  
*Fertility and Sterility* 108(6):988-992, Dic 2017 ..... 22

**7 - Asociación entre Autoinmunidad e Infertilidad**  
*Brubaker W, Li S, Baker LC, Eisenberg M*  
*Journal of Andrology* 6(1):94-98, Ene 2018 ..... 23

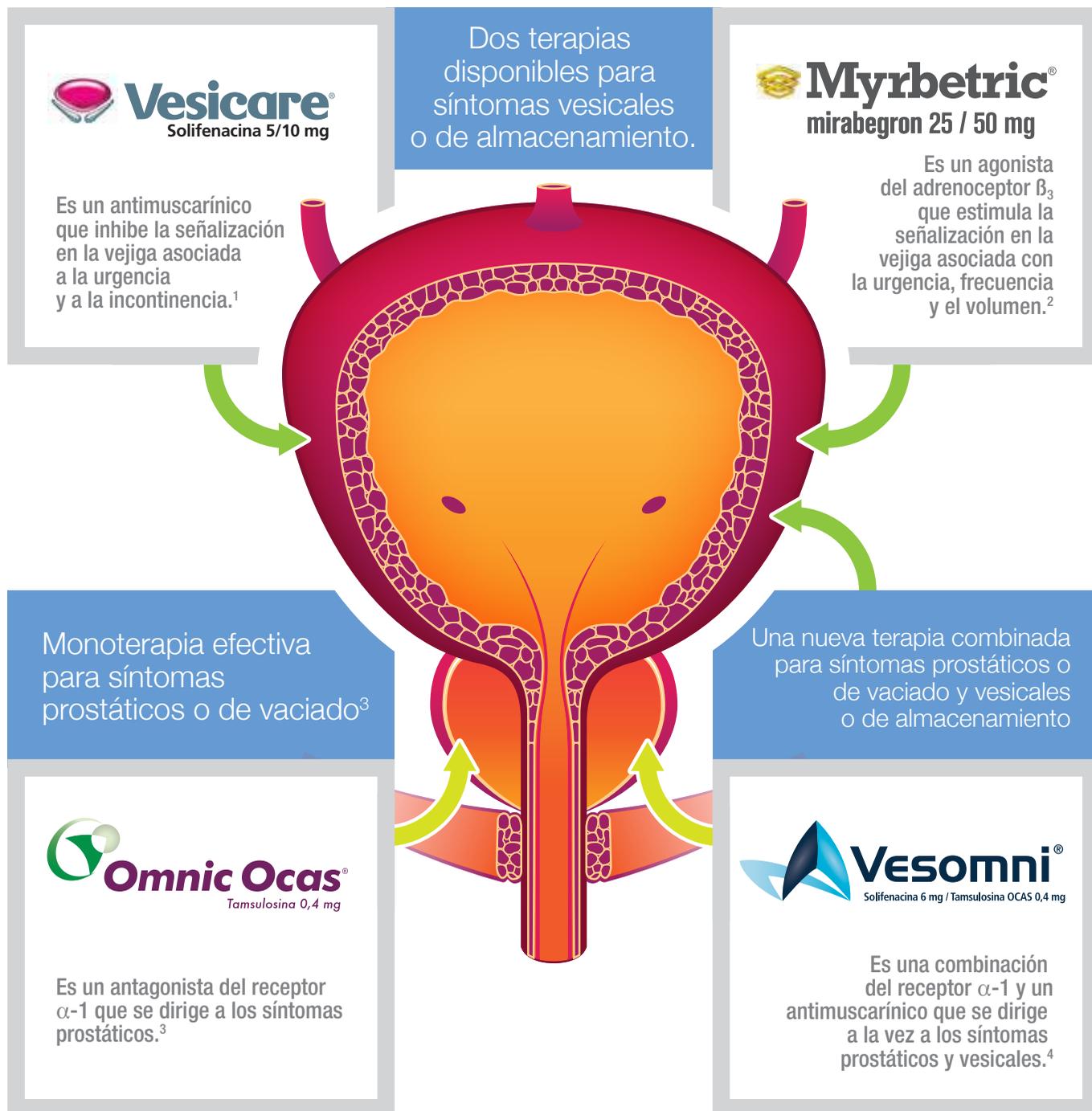
**8 - Etiología y Tratamiento de la Infertilidad Masculina**  
*Yumura Y, Tsujimura A, Iwamoto T y col.*  
*Reproductive Medicine and Biology* 17:44-51, 2018 ..... 24

**9 - Efectos del Factor Masculino en la Fertilización *In Vitro* con Análisis Genético antes de la Implantación**  
*Mazzilli R, Cimadomo D, Ubaldi F y col.*  
*Fertility and Sterility* 108(6):961-972, 2017 ..... 26

Contacto directo ..... 28  
 Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas ..... 29-30



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



(\*) 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 Jun-2017.  
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 Ene-2018.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

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

SIIC, Consejo de Dirección:  
Arias 2624 (1429),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4702 1011  
www.siic.salud.com

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

  
Información adicional en  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

  
Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Urología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

### Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

### Comité de expertos

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

### Corresponsales

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

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

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

### Fuentes científicas

Acta Dermato-Venereológica  
Acta Ginecológica  
Actas Urológicas Españolas  
Aging Clinical and Experimental Research  
Aging Male  
American Journal of Cancer  
American Journal of Geriatric Pharmacotherapy  
Andrologia  
Annales d'Endocrinologie  
Annals of Clinical & Laboratory Science  
Annual Review of Medicine  
Anticancer Research  
Archives of Internal Medicine  
Archivio Italiano di Urologia e Andrologia  
Archivos Españoles de Urologia  
Arquivos Brasileiros de Cardiologia  
Asian Journal of Surgery  
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology  
BMJ  
British Journal of Urology  
Bulletin du Cancer  
Cancer  
Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals  
Cancer Cell  
Cancer Investigation  
Chinese Medical Journal  
Climacteric  
Clinical & Translational Oncology  
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 and Women's Medicine  
International Journal of Gynecological Cancer  
International Journal of Gynecology & Obstetrics  
International Journal of Impotence Research  
International Journal of Men's Health  
JAMA  
Jornal Brasileiro de Urologia  
Journal of Clinical Oncology  
Journal of Internal Medicine  
Journal of International Medical Research  
Journal of Nutrition and Aging  
Journal of Obstetrics and Gynaecology  
Journal of Postgraduate Medicine  
Journal of Reproductive Immunology  
Journal of Reproductive Medicine  
Journal of Sexual Medicine  
Journal of the National Cancer Institute  
Journal of the Turkish German Gynecological Association  
Journal of Urology  
Journal of Women & Aging  
Lancet  
Lancet Oncology  
Maturitas  
Medicina-Buenos Aires  
Medicinal Research Reviews  
Menopause  
New England Journal of Medicine  
Obstetrics & Gynecology  
Obstetrics and Gynecology Clinics of North America  
Oncogene  
Oncology  
Onkologie  
Orthopedics

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

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

## A - Relación de los cánceres de próstata y de mama con el consumo de alcohol

### *Prostate and breast cancer: their relationship with alcohol intake*

Gerardo Castro

Presidente de la Comisión Directiva, Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX, CITEDEF-Conicet), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

José A. Castro, Asociación Toxicológica Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/145888

Enviar correspondencia a: Gerardo Castro,  
Centro de Investigaciones Toxicológicas  
(CEITOX, CITEDEF-Conicet), Ciudad de Buenos  
Aires, Argentina  
ata@dd.com.ar

Patrocinio: Las investigaciones de nuestro  
laboratorio mencionadas en este trabajo han  
contado con el financiamiento de CONICET, de  
ANPCyT y de la Universidad Nacional de General  
San Martín.

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

#### Abstract

In addition to smoking and diet, alcohol intake is one of the most important risk factors for human cancers. Body areas associated with this risk include the upper aero-digestive tract, liver, colon, and rectum, and with a lesser degree of certainty, the stomach, prostate, and lungs. Here we discuss the mechanism by which alcohol consumption advances cancer induction at the initiation and promotion stages of breast and prostate cancers. Special emphasis is placed on the need for ethanol biotransformation into mutagenic/carcinogenic acetaldehyde, and the stimulation of a free radical generation process of the alcohol itself and the production of some reactive oxygen species (ROS). In recent studies in our laboratory we have found new metabolic pathways for the in situ production of reactive metabolites of ethanol in the prostate and breasts of rats and the occurrence of associated cellular damage. We were able to visualize the stimulatory effect of alcohol consumption on the activation of other environmental carcinogens, its ability to hinder the repair process of damaged DNA, its effects on the immune system and on the progression of the carcinogenic process. We also suggest some preventive measures that could be applied apart from avoiding the consumption of alcoholic beverages, which contain protective substances that are components of the usual daily diet.

**Key words:** alcohol, breast, prostate, cancer

#### Resumen

Además del hábito de fumar y de la alimentación, el consumo de alcohol es uno de los factores de riesgo más importantes para los cánceres humanos. Las localizaciones del organismo asociadas con este riesgo incluyen el tracto aerodigestivo superior, el hígado, la mama, el colon, el recto y, con algún grado de incertidumbre, el estómago, la próstata y el pulmón. Aquí analizamos el mecanismo por el cual el consumo de alcohol promueve la inducción de cáncer en las etapas del proceso de iniciación y promoción de los cánceres de mama y de próstata. Se hace énfasis especialmente en la necesidad de una biotransformación del etanol al mutágeno/carcinógeno acetaldehído y de la estimulación de un proceso de generación de radicales libres del propio alcohol y de especies reactivas de oxígeno. En recientes estudios en nuestro laboratorio encontramos nuevas vías metabólicas para la generación *in situ* de metabolitos reactivos del etanol, en mama y próstata de rata, y la aparición de daño celular asociado. Visualizamos el efecto estimulador del consumo de alcohol sobre la activación de otros carcinógenos ambientales, su capacidad para inhibir procesos de reparación de daños en el ADN, sobre el sistema inmunitario y en la progresión del proceso carcinogénico. Señalamos posibilidades preventivas que surgen más allá de evitar el consumo de bebidas alcohólicas, que involucran sustancias protectoras componentes de la dieta.

**Palabras clave:** alcohol, mama, próstata, cáncer

#### Consumo de alcohol, dieta y cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el noveno en importancia en el mundo y el primero en incidencia entre los varones en muchos países de Occidente.<sup>1</sup> Los factores de riesgo analizados muestran la posible correlación con la dieta. Los estudios epidemiológicos que intentaron relacionar este cáncer con el consumo elevado de bebidas alcohólicas han provisto resultados positivos o conflictivos.<sup>2-8</sup> Además, algunas investigaciones epidemiológicas sugieren que el alcoholismo grave podría incrementar significativamente la incidencia de cáncer de próstata.<sup>7</sup>

Recientemente, la información epidemiológica sobre alguna correlación entre el hábito de beber y un riesgo

mayor para este tipo de cáncer ha ido en aumento. Se identificaron varios factores de riesgo potenciales, pero aun así su etiología permanece desconocida en gran medida.<sup>9</sup> Una considerable cantidad de información sugiere que tanto factores ambientales como genéticos juegan un papel relevante en el origen y la evolución del cáncer de próstata. En tal sentido, varios autores señalan la importancia de la convergencia entre susceptibilidad genética, predisposición a las infecciones y mecanismos de defensa celular deficientes contra el estrés oxidativo.<sup>9-11</sup>

El consumo excesivo de alcohol tiene efectos graves sobre la función reproductiva masculina. Existe una importante cantidad de estudios epidemiológicos que demues-

tran que ese consumo está asociado con una producción significativamente disminuida de testosterona y atrofia testicular.<sup>12,13</sup> Resultados equivalentes se han obtenido en animales de laboratorio y en ellos pudo verificarse que una parte importante de esos efectos deriva de acciones directas del etanol sobre los testículos, que conducen a reducir la producción de la hormona.<sup>14,15</sup> Otro efecto importante del consumo excesivo de alcohol sobre la función reproductiva masculina concierne al daño que produce sobre la función de la próstata. En este caso, es muy poco lo que se conoce sobre el mecanismo por el cual el alcohol produce los efectos dañinos sobre las células epiteliales de la próstata humana y de animales de laboratorio.<sup>16</sup> Esos efectos se vinculan, de algún modo, con la incidencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y su tratamiento, y también con la promoción del cáncer de próstata, en el caso de los alcohólicos graves.<sup>16</sup> En efecto, varias revisiones sobre el tema de la HPB muestran que el consumo de alcohol se relacionaba de manera inversa con la incidencia total de HPB.<sup>17,18</sup> En el caso de la HPB el alcohol actuaría produciendo muerte celular en las células epiteliales de la próstata y esto explicaría el efecto terapéutico que se logra cuando se lo administra transuretralmente a pacientes con dicha afección.<sup>19</sup> La relación potencial entre el consumo de alcohol y la promoción del cáncer de próstata es mucho más compleja y dependiente fundamentalmente de la cantidad de etanol que se ingiere. Esto ha llevado a conflictos de opinión que varían entre quienes consideran que el consumo de alcohol no conduce al cáncer y otros que sí encuentran una correlación positiva en los alcohólicos graves o en determinadas poblaciones.<sup>8,16</sup> Es importante tener en cuenta, en este contexto, que la factibilidad para una relación causal en la carcinogénesis química depende habitualmente tanto de factores genéticos como de otros ambientales de exposición al carcinógeno. La probabilidad depende de que exista una razón mecanicista plausible que la avale.<sup>4</sup> En el caso del alcohol, considerado como un carcinógeno, esa posibilidad proviene de verificar si en la próstata se producen interacciones entre el etanol y los componentes celulares críticos del tejido prostático, de una manera equivalente a lo que se considera en la génesis de los cánceres que el alcohol promueve en otros órganos. Los procesos involucrados incluyen la metabolización a acetaldehído y a radicales libres, la promoción de estrés oxidativo, las interacciones con componentes celulares relevantes como proteínas, ADN, lípidos y otros.<sup>9-11,16,20</sup>

Estos criterios probaron ser acertados para la comprensión de los mecanismos de la acción carcinogénica del alcohol en el hígado,<sup>20-22</sup> el tracto aerodigestivo superior<sup>1</sup> y la mama.<sup>23</sup> En estos casos fue crítico conocer la capacidad *in situ* para generar metabolitos como el acetaldehído, un mutágeno considerado responsable en gran parte del proceso de iniciación de la carcinogénesis, y también la producción local de radicales libres y de estrés oxidativo, como un factor de peso en la promoción tumoral de las células iniciadas. Los factores hormonales actuando sobre el tejido en cuestión también tienen una participación relevante (p. ej., estrógenos, en el caso de mama) en la tumorigénesis.<sup>24,25</sup>

En el caso concreto de la próstata, nuestro laboratorio generó recientemente información básica que sugiere que la relación entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata es factible. Los resultados obtenidos incluyen el hallazgo de que el etanol puede metabolizarse en el tejido prostático ventral de rata, tanto en la fracción

citoplasmática como en el retículo endoplasmático, generando acetaldehído y radicales libres 1-hidroxietilo.<sup>26,27</sup> Posteriormente, pudimos demostrar que el acetaldehído puede acumularse en el tejido prostático<sup>28</sup> y que también a nivel del citosol puede generar radicales acetilo.<sup>29</sup> La acumulación de acetaldehído se debe en gran parte a los bajos niveles tisulares de la enzima aldehído deshidrogenasa (AldDh). La generación de acetaldehído y también de los radicales libres acetilo se debe, en parte, a la presencia en la próstata ventral de la enzima xantino oxidoreductasa y de una actividad enzimática microsomal dependiente de NADPH. Por otra parte, la actividad alcohol deshidrogenasa es muy pequeña.<sup>28</sup> Encontramos que existe una actividad CYP2E1 inducible por el consumo repetido de alcohol, cuya presencia puede ser relevante para comprender no sólo la generación de acetaldehído sino también la promoción de estrés oxidativo en tales circunstancias.<sup>28</sup>

No obstante, la presencia del CYP2E1 puede ser relevante para comprender otras razones que ayudan a explicar las dificultades con que se encuentra la epidemiología para establecer un vínculo entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata. En efecto, la presencia de CYP2E1 en la próstata y el hecho de que su actividad pueda incrementarse debido al consumo repetido de alcohol, volvería a este tejido más susceptible a la acción de otros carcinógenos que requieren de este citocromo para metabolizarse a la forma carcinogénica. Un gran número de procarcinógenos utiliza al CYP2E1 para producir daño sobre el ADN.<sup>30,31</sup> Otros citocromos pueden ser inducidos (como el CYP3A, que es inducible por alcohol, aunque menos intensamente que el 2E1), y estar participando en la transformación oxidativa del etanol. Estos CYP han sido detectados en la próstata humana y estarían vinculados con los cánceres de próstata humanos de origen desconocido.<sup>32-35</sup>

En coherencia con estas opiniones se ubica nuestra hipótesis de trabajo sobre la relevancia del metabolismo *in situ* produciendo metabolitos con capacidad mutagénica o que depriman las defensas celulares (lo cual aumenta la susceptibilidad del tejido prostático hacia el estrés oxidativo).

Está bien establecido que el etanol induce daño celular, toxicidad y efectos carcinogénicos en el hígado y en otros órganos, y que esto está relacionado con la biotransformación del alcohol a metabolitos reactivos tales como el acetaldehído y los radicales libres 1-hidroxietilo e hidroxilo, entre otros.<sup>20-22</sup> Estas moléculas reactivas causarían sus efectos dañinos luego de unirse covalentemente a moléculas blanco críticas para la célula, tales como proteínas o lípidos o ácidos nucleicos y por promoción de alteraciones inducidas por estrés oxidativo, incluidas peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y de ácidos nucleicos.

Varias sustancias naturales derivadas de los alimentos han merecido la atención de la ciencia con el objetivo de identificar potenciales terapias preventivas del cáncer de próstata. La vitamina E, el selenio, la vitamina D, los polifenoles del té verde y de la soja y el licopeno han sido examinados en estudios en seres humanos.<sup>36</sup> En otro estudio se observó que el consumo de vino tinto (con alto contenido de resveratrol) no influía sobre el riesgo de cáncer de próstata en la población estudiada, que era de bebedores moderados de alcohol.<sup>37</sup> En el caso de la vitamina E y el selenio se concluyó que el aporte complementario dietario no ejercía un efecto benéfico sobre el riesgo de este cáncer. Algunos sostienen que solo sería importante en el caso de aplicarse sobre una población que presentara una deficiencia en alguno de estos micronu-

trientes<sup>38</sup> y que esto explicaría la aparente contradicción con estudios anteriores, que sí demostraban un efecto protector. Otros factores de confusión a la hora de comparar estudios pueden ser las diferentes dosis ensayadas, en distintas formulaciones, a diferentes edades, o sobre distintos períodos. Lamentablemente, la mayor parte de la literatura acerca de la influencia de estos compuestos sobre el cáncer de próstata es epidemiológica y retrospectiva. Esto hace que la escasez de estudios con control de casos haga difícil desde la clínica hacer recomendaciones sobre aporte complementario con estas sustancias, particularmente cuando muchos de estos compuestos no presentan evidencia de toxicidad y se encuentran naturalmente en los alimentos. Independientemente de estos problemas, el potencial de beneficio de estos compuestos naturales merece un intenso esfuerzo de investigación y permitirá anticipar el diseño más orientado de futuros ensayos clínicos, incluso evaluando combinaciones de algunas de estas sustancias. Mientras que los resultados de este tipo de investigaciones clínicas son conflictivos, quizá lo más importante es que ha movido el interés de la investigación experimental para focalizar sobre la quimioprevención del cáncer de próstata más allá de aquellos nutrientes con un efecto benéfico general, como los antioxidantes. El punto central es que la etiología del cáncer de próstata permanece, al día de hoy, desconocida en gran parte.<sup>39</sup> Los ensayos exitosos que emplearon finasteride y redujeron el riesgo deben ser profundizados para pesar la relevancia de este factor promotor (el hormonal) sobre la aparición del cáncer. En este sentido, también es muy relevante la información acerca de que los niveles elevados del factor de crecimiento dependiente de insulina (IGF-I) están asociados con un riesgo aumentado de cáncer de próstata. Se sabe que la dieta influye sobre el metabolismo de este factor, y que, entonces, una alimentación que tendiera a reducir la exposición de la próstata a dicho factor debería ser beneficiosa.

Consideramos que la comprensión a nivel mecanicista de la acción de los tóxicos sobre el tejido prostático es importante para poder corregir conductas dietarias perjudiciales. El caso del alcohol actuando en esta localización del organismo es un buen ejemplo de estudio, tanto por sí mismo como elemento relevante de la dieta como por su efecto modulador de la toxicidad de otras sustancias.

Nuestra hipótesis se basa en la necesidad de considerar, en los estudios epidemiológicos, el aporte de factores cooperativos o sinérgicos o de circunstancias simultáneas, todos capaces de modular la respuesta de la próstata al alcohol. La dieta probablemente sea uno de estos factores, como por ejemplo, el consumo alto de alimentos ricos en purinas. Se sabe que el consumo de carne es un factor relevante en la promoción de cáncer de próstata. Otro podría ser el consumo de cafeína o de bebidas ricas en metilxantinas junto con el alcohol. El estado nutricional general del individuo también debe jugar un papel en este problema.<sup>40</sup> Esto sería particularmente importante en el caso de los alcohólicos, en quienes gran parte de las calorías se obtienen del mismo etanol. Además, es sabido que los alcohólicos tienen, en general, dietas deficientes en frutas y vegetales, que son la fuente mayor de antioxidantes y otros compuestos protectores. En este aspecto, es importante mencionar que recientemente observamos que el alcohol deprime las defensas antioxidantes en el tejido prostático de la rata. Otro punto de relevancia potencial para interpretar la respuesta de la próstata al consumo de alcohol podría relacionarse con nuestras observaciones de que la próstata de animales

expuestos en forma repetitiva (por 28 días) al alcohol mostraron un número aumentado de figuras apoptóticas en sus células epiteliales. La activación de procesos apoptóticos podría iniciarse luego de un daño importante por un agente exógeno o por cambios en los niveles de una serie de señales endógenas (p. ej., hormonas o factores de crecimiento/supervivencia). En el caso del alcohol, ambos factores podrían estar involucrados. Ya hemos visto que los metabolitos tóxicos se pueden formar *in situ*. Otra razón puede derivar del bien conocido efecto depresor del alcohol sobre los niveles de testosterona. Se sabe también que el cese de la acción androgénica desencadena los mecanismos de muerte celular programada, en las células epiteliales normales y cancerosas dependientes de andrógenos. Tanto la testosterona como la dihidrotestosterona son potentes agentes en su capacidad para evitar la muerte celular apoptótica luego de la castración. En relación con lo anterior, un punto importante a considerar deriva del hecho de que muchos sujetos que son parte de los estudios epidemiológicos pueden haber recibido inhibidores de la 5-alfa-reductasa, como por ejemplo el finasteride.<sup>8</sup> Estas sustancias inhiben en la próstata la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, pero en la rata causan involución de la glándula con mínima evidencia de muerte celular. En resumen, consideramos que es necesario profundizar en el estudio de los mecanismos del daño sobre la próstata provocado por el alcohol. Más importante aun, los estudios epidemiológicos futuros deberían considerar otros factores de naturaleza dietaria, hormonal o farmacológica, de modo de generar conclusiones más precisas.

#### **Cáncer de mama y consumo de alcohol. Papel de la biotransformación *in situ***

El cáncer de mama es uno de los que más vidas cobra y el primero en hacerlo en la mujer. El hecho de que el consumo de alcohol esté vinculado con este tipo de cáncer, tanto en su promoción como en el riesgo que genera, es algo importante y que merece atención. Esta circunstancia adquiere un significado especial si se considera que el efecto promotor del etanol no requiere la ingesta de cantidades importantes de bebidas alcohólicas, cuyo consumo ha aumentado en la mujer, en Argentina y en el mundo. La asociación del consumo de alcohol con el hábito de fumar y una alimentación rica en grasas y proteínas animales es particularmente perjudicial al respecto.

Más de cien estudios epidemiológicos realizados en todas las regiones del mundo evaluaron la asociación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el cáncer de mama femenino, y encontraron de manera coincidente un riesgo aumentado con el incremento de la ingesta. Un análisis combinado de la mayoría de los datos disponibles a lo largo del mundo, efectuado en 2002, el cual incluyó más de 58 000 mujeres con cáncer de mama, encontró un aumento lineal del riesgo con el incremento del consumo de bebidas alcohólicas. En comparación con los no bebedores, el consumo regular de aproximadamente 50 gramos de alcohol por día está asociado con un riesgo relativo de cáncer de mama de 1.5 y, para el consumo regular de 18 gramos de alcohol por día, el riesgo relativo está aumentado significativamente a 1.13. Patrones similares de asociación fueron ampliamente observados con diferentes tipos de bebidas alcohólicas.<sup>41</sup>

Un aspecto de particular preocupación es la promoción de cáncer de mama y su relación con el consumo de alcohol, ya que por estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, alrededor del 3% de los cánceres

de mama en el mundo pudieron atribuirse al consumo de alcohol en 1990.<sup>42</sup> Posteriormente, un análisis combinado de datos provenientes de 53 estudios en todo el mundo mostró claramente una relación dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y el incremento de riesgo de cáncer de mama.<sup>41</sup> Estudios epidemiológicos más recientes realizados con un total de 1 280 296 mujeres de edad intermedia en el Reino Unido, comunicaron que aun consumos promedio de unos 10 gramos de etanol (un vaso aproximadamente) por día mostraban un incremento del riesgo de cáncer de mama del 12%.<sup>43</sup> Toda esta información muestra la necesidad de insistir en la reducción o, eventualmente, la abstinencia en el consumo de alcohol en la mujer, ya que justamente la ingesta de las bebidas alcohólicas es uno de los pocos factores de riesgo modulables para este cáncer. También indica la necesidad de entender los mecanismos biológicos y moleculares de la susceptibilidad tan pronunciada del tejido mamario hacia la exposición al alcohol.

El riesgo de cáncer de mama es afectado por una variedad de factores hormonales y reproductivos, y el efecto del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama no varía significativamente por patrones de amamantamiento, estado menopáusico, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal o el tener parientes en primer grado con antecedentes de cáncer de mama. Son inciertos los efectos de la duración o la cesación del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama.

En el caso del tejido mamario, los estudios disponibles muestran que el etanol puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en la mujer, en parte a través de un efecto sobre los niveles de estrógeno.<sup>44</sup> Sin embargo, numerosos investigadores consideran que muchos de los efectos del etanol mediados por hormonas sobre las células epiteliales del tejido mamario se deberían a un papel promotor en la carcinogénesis, esencialmente al estimular la división mitótica de células ya iniciadas.<sup>25,45-50</sup> Pero otros factores que tienen un papel preponderante como promotores en la acción del alcohol como carcinógeno y citotóxico en otros tejidos, por ejemplo el estrés oxidativo en el hígado,<sup>21,51</sup> también podrían estar involucrados en el caso del tejido mamario. Como mencionamos más arriba, en el caso del efecto promotor del cáncer que ejerce el alcohol en otras localizaciones (por ejemplo, en hígado, cavidad oral, esófago, laringe, colon o recto) se cree que actuaría mediante su biotransformación *in situ* a acetaldehído y vía la generación de radicales libres hidroxilo y 1-hidroxi-etilo, con el resultante estrés oxidativo, de conocida capacidad promotora del cáncer.

En los estudios realizados en tejido mamario, los resultados que obtuvimos fueron de particular interés, puesto que en este caso está demostrado que la capacidad del alcohol para promover un aumento en la incidencia de cáncer es importante aun para consumos relativamente bajos de bebidas alcohólicas. Pudimos establecer que la actividad xantina oxidorreductasa, presente en el citoplasma (en presencia de distintas purinas provenientes de la dieta), es capaz de activar el alcohol a metabolitos reactivos vinculables con la carcinogénesis; y el tejido mamario es la fuente más importante de esta actividad enzimática.<sup>52</sup> La administración repetida de alcohol en los animales incrementa la formación de acetaldehído mediada por la xantina oxidorreductasa.<sup>23</sup> Otra consecuencia de la inducción de la actividad de esta enzima por parte del alcohol podría derivar de la activación de otros

compuestos procarcinogénicos de relevancia ambiental. Recientemente comunicamos resultados sobre la activación metabólica en el tejido mamario de rata de nitroheterociclos por reducción del grupo nitro y la producción de especies reactivas de oxígeno.<sup>53</sup>

En la fracción microsomal existe una importante actividad metabólica, aunque no parece estar relacionada con el P450 como en otros órganos, pero que es inducible por la exposición repetida al etanol.<sup>23,54</sup>

Recientemente encontramos que la administración repetida de alcohol puede inducir en los animales una disminución significativa en la batería de defensa antioxidante disponible en el tejido mamario, como el contenido de glutatión y de vitamina E, y una disminución en las actividades de glutatión reductasa y glutatión transferasa.<sup>55</sup> Los resultados muestran que mientras que la acumulación del acetaldehído en el tejido mamario puede ser un evento crítico que resulte de un aumento de la producción *in situ* inducido por el propio alcohol más el aporte de otros sitios vía la circulación,<sup>56</sup> otros factores tales como la limitada capacidad para degradarlo también podrían ser relevantes.

Las plantas consumidas por el hombre contienen miles de compuestos fenólicos.<sup>57</sup> Los efectos de los polifenoles dietarios son de un gran interés en la actualidad debido a sus actividades antioxidantes y posiblemente anticarcinogénicas.<sup>58-60</sup> Un error común es suponer que los polifenoles dietarios son anticarcinogénicos solo porque son antioxidantes, pero no hay información clara de que esto sea cierto. Los polifenoles pueden inhibir la carcinogénesis al afectar los mecanismos moleculares en la iniciación, en la promoción y en la progresión del proceso. Por ejemplo, las isoflavonas y los lignanos pueden influir en la formación de tumores al afectar actividades relacionadas con los estrógenos. Los estudios epidemiológicos concernientes al consumo de polifenoles y el riesgo de cáncer sugieren que existen efectos protectores, pero hace falta más esfuerzo para llegar a conclusiones más claras.

En nuestro laboratorio estamos estudiando la capacidad de una serie de compuestos naturales para modular el metabolismo del etanol *in situ* en el tejido mamario, con el propósito de plantear estrategias de prevención, que, a través de la dieta, contribuyan a disminuir el riesgo de cáncer mamario.<sup>61-63</sup> El objetivo principal de este proyecto es estudiar el potencial de distintos componentes dietarios para modular en el tejido mamario la biotransformación del etanol a acetaldehído y a radicales libres hidroxilo y 1-hidroxi-etilo y el subsecuente daño que se promueve, en los casos de consumo de alcohol ligado a cáncer de mama. Esto permitiría orientar a una estrategia preventiva, sobre bases racionales, frente a los daños que producen sus metabolitos tóxicos, generados *in situ* o provenientes de otros sitios de biotransformación en el organismo (caso del acetaldehído).

## Conclusiones

El hecho de que el consumo de grandes cantidades de alcohol esté vinculado con este tipo de cáncer, tanto en su promoción como en el riesgo que genera, es algo importante y que merece atención. Esta circunstancia adquiere un significado especial si se tiene en cuenta que el consumo de bebidas alcohólicas ha aumentado mucho (p. ej., cerveza, bebidas blancas), en la Argentina y en el mundo. La asociación entre el consumo de alcohol con el hábito de fumar y la alimentación rica en grasas y proteínas animales es particularmente perjudicial al respecto.

La investigación experimental debe tener como objetivo analizar las razones mecanicistas por las cuales estas potenciaciones podrían tener lugar y cómo es factible disminuir los riesgos por educación y prevención.

Respecto del impacto social y económico de este tipo de proyectos, no es difícil imaginar el costo importante que significan los gastos de atención médica de este tipo de enfermedad, para el Estado y para los individuos. Una gran parte del problema es evitable por educación y po-

líticas preventivas que induzcan al cambio en los hábitos perjudiciales para la salud. Estudios como los que se realizarían en este proyecto proveen las bases racionales para estas acciones y son elementos indispensables para el logro del convencimiento de las personas. En el caso de los hábitos es difícil lograrlo, pero sin argumentos racionales es imposible. La historia del hábito de fumar es clara como ejemplo de lo que se dice. El caso del alcohol en relación con el cáncer es todavía mucho más difícil.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

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

#### Lista de abreviaturas y siglas

HPB, hiperplasia prostática benigna; AldDh, aldehído deshidrogenasa; IGF-I, factor de crecimiento dependiente de insulina.

#### Cómo citar este artículo

Castro G, Castro JA. Relación de los cánceres de próstata y de mama con el consumo de alcohol. Trabajos Distinguidos Urología 8(3):4-9, Mar 2018.

#### How to cite this article

Castro G, Castro JA. Prostate and breast cancer: their relationship with alcohol intake. Trabajos Distinguidos Urología 8(3):4-9, Mar 2018.

#### Autoevaluación del artículo

El cáncer es la segunda causa de muerte en nuestro país y en gran parte del mundo. Entre un 80% y un 90% de los cánceres humanos tienen su origen en factores ambientales, de los cuales los hábitos inciden de manera acentuada.

#### ¿Cuál de estos hábitos incide en mayor medida en la patogénesis del cáncer?

A, El tabaquismo; B, El consumo de bebidas alcohólicas; C, Los alimentos; D, La interacciones entre estas variables; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/114546](http://www.siic.salud.com/dato/evaluaciones.php/114546)

#### Bibliografía

- World Health Organization - Department of Mental Health and Substance Abuse. Global Status Report on Alcohol. WHO, Ginebra, 2004.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IARC Monographs Vol. 44: Alcohol drinking. IARC Press, Lyon, 1988.
- Bevan CL. Hormones and cancer. En: Introduction to the cellular and molecular biology of cancer (Knowles MA, Selby PJ, eds.). Oxford University Press, Nueva York, pp. 257-263, 2005.
- Thompson A. Role of androgens and fibroblast growth factors in prostatic development. Reproduction 121:187-195, 2001.
- Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? Endocr Rev 21:40-54, 2000.
- World Cancer Research Fund - American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Washington DC, AICR, pp. 157-171, 2007.
- Tonnesen H, Moller H, Andersen JR, Jensen E, Juel K. Cancer morbidity in alcohol abusers. Br J Cancer 69:327-332, 1994.
- De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A. Tobacco, alcohol, diet and risk of prostate cancer. Tumori 81:315-320, 1995.
- Breslow RA, Weed DL. Review of epidemiologic studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. Nutr Cancer 30:1-13, 1988.
- Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, Wallace RB, Cantor KP, Lynch CF. Alcohol consumption and prostate cancer in a cohort of Iowa males. Am J Epidemiol 147:S42, 1998.
- Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Braand PA. A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence (The Netherlands). Cancer Causes Control 10:597-605, 1999.
- Dennis LK, Hayes RB. Alcohol and prostate cancer. Epidemiol Rev 23:110-114, 2001.
- Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM. Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. Cancer 115:3661-3669, 2009.
- Klein EA, Casey G, Silverman R. Genetic susceptibility and oxidative stress in prostate cancer: Integrated model with implications for prevention. Urology 68:1145-1151, 2006.
- Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul HK. Oxidative stress in prostate cancer. Cancer Lett 282:125-136, 2009.
- Minelli A, Belleza I, Conte C, Culig Z. Oxidative stress-related aging: A role for prostate cancer? Biochim Biophys Acta 1795:83-91, 2009.
- Adler RA. Clinical review 33: Clinically important effects of alcohol on endocrine function. J Clin Endocrinol Metab 74:957-960, 1992.
- Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effects on male reproduction. Alcohol Health Res World 22:195-201, 1998.
- Quintans LN, Castro GD, Castro JA. Oxidation of ethanol to acetaldehyde and free radicals by rat testicular microsomes. Arch Toxicol 79:25-30, 2005.
- Quintans LN. Bioactivación del etanol en el testículo de rata y su rol en la toxicidad reproductiva en el alcoholismo. Tesis doctoral, Doctorado en Ciencia y Tecnología mención Química, UNSAM, 2008.
- Castro JA, Castro GD. Mechanisms in prostate damage by alcohol. En: Comprehensive handbook of alcohol related pathology (Preedy VR, Watson RR, eds.). Academic Press, Nueva York, pp. 1007-1015, 2005.
- Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of benign prostatic hyperplasia. Am J Epidemiol 149:106-115, 1999.
- Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. B J Urol 90:649-654, 2002.
- Plante MK, Folsom JB, Zvara P. Prostatic tissue ablation by injection: a literature review. J Urol 172:20-26, 2004.
- Lieber CS. Alcohol metabolism: General aspects. En: Comprehensive handbook of alcohol related pathology (Watson RR, Preedy V, eds.), Volumen 1. Elsevier Science Ltd, Academic Press, Londres, pp. 1211-1222, 2005.
- Garro AJ, Lieber CS. Alcohol and cancer. Ann Rev Pharmacol Toxicol 30:219-249, 1990.
- Nagy LE. Molecular aspects of alcohol metabolism: Transcription factors involved in early ethanol-induced liver injury. Annu Rev Nutr 24:55-78, 2004.
- Castro GD, Rodríguez de Castro C, Maciel ME, Fanelli SL, Cignoli de Ferreyra E, Díaz Gómez MI, Castro JA. Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. Toxicology 219:208-219, 2006.
- Singleton KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA 286:2143-2151, 2001.
- Dumitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. Alcohol 35:213-225, 2005.
- Castro GD, Delgado de Layno AMA, Costantini MH, Castro JA. Rat ventral prostate xanthine oxidase bioactivation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl free radicals. Analysis of its potential role in heavy alcohol drinking tumor promoting effects. Teratog Carcinog Mutagen 21:109-119, 2001.
- Castro GD, Delgado de Layno AMA, Costantini MH, Castro JA. Rat ventral prostate microsomal biotransformation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl radicals. Its potential contribution to prostate cancer promotion in heavy alcohol drinkers. Teratog Carcinog Mutagen 22:335-341, 2002.
- Díaz Gómez MI, Rodríguez de Castro C, Fanelli

- SL., Quintans LN, Costantini MH, Castro JA, Castro GD. Biochemical and ultrastructural alterations in the rat ventral prostate due to repetitive alcohol drinking. *J Appl Toxicol* 27:391-398, 2007.
34. Castro GD, Costantini MH, Castro JA. Rat ventral prostate cytosolic xanthine oxidase mediated metabolism of acetaldehyde to acetyl radicals. *Human Exp Toxicol* 28:203-208, 2009.
35. Díaz Gómez MI, Valles E, Fanelli SL, Delgado de Layño AMA, Castro GD, Castro JA. Alcohol induction of nuclear ethanol and N-nitrosodimethylamine metabolism to reactive metabolites. *Teratog, Carcinog, Mutagen* 22:139-145, 2002.
36. González FJ. Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. *Mutat Res* 569:101-110, 2005.
37. Keshava C, McCanlies EC, Weston A. CYP3A4 polymorphisms-potential risk factors for breast and prostate cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 160:825-841, 2004.
38. Yang J, Qian LX, Wu HF, Xu ZQ, Sui YG, Wang XR, Zhang W. Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 1A1 and 2E1 genes, smoking, drinking and prostate cancer susceptibility: a case-control study in a Han nationality population in Southern China. *Int J Urol* 13:773-80, 2006.
39. Yang J, Wu HF, Zhang W, Gu M, Hua LX, Sui YG, Zhang ZD, Zhou JW, Wang XR, Zou C, Qian LX. Polymorphisms of metabolic enzyme genes, living habits and prostate cancer susceptibility. *Front Biosci* 11:2052-2060, 2006.
40. Leskelä S, Honrado E, Montero-Conde C, Landa I, Cascón A, Letón R, Talavera P, Cózar JM, Concha A, Robledo M, Rodríguez-Antona C. Cytochrome P450 3A5 is highly expressed in normal prostate cells but absent in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 14:645-654, 2007.
41. Trottier G, Boström PJ, Lawrentschuk N, Fleshner NE. Nutraceuticals and prostate cancer prevention: a current review. *Nat Rev Urol* 7:21-30, 2010.
42. Chao C, Haque R, Van den Eeden SK, Caan BJ, Poon KY, Quinn VP. Red wine consumption and risk of prostate cancer: the California men's health study. *Int J Cancer* 126:171-179, 2010.
43. Allen NE, Key TJ. Prostate cancer: neither vitamin E nor selenium prevents prostate cancer. *Nat Rev Urol* 6:187-188, 2009.
44. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 6:87-95, 2009.
45. Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Negri E, Parpinel M, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C. Dietary folate and risk of prostate cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:944-948, 2005.
46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 87:1234-1245, 2002.
47. Stewart BW, Kleihues P. World Cancer Report. WHO. International Agency for Research on Cancer, pp. 29-32. Lyon: IARC Press, 2003.
48. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst* 101:296-305, 2009.
49. Ginsburg ES. Estrogen, alcohol and breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 69:299-306, 1999.
50. Przyłipiak A, Rabe T, Hafner J, Przyłipiak M, Runnebaum R. Influence of ethanol on in vitro growth of human mammary carcinoma cell line MCF-7. *Arch Gynecol Obstet* 258:137-140, 1996.
51. Singletary KW, Frey RS, Yan W. Effect of ethanol on proliferation and estrogen receptor-alpha expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett* 165:131-137, 2001.
52. Izevbogie EB, Ekwunwe SI, Jordan J, Howard CB. Ethanol modulates the growth of human breast cancer cells in vitro. *Exp Biol Med* 227:260-265, 2002.
53. Coutelle C, Höhn B, Benesova M, Oneta CM, Quattrochi P, Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Schneeweiss A, Bastert G, Seitz HK. Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens. *Int J Oncol* 25:1127-1132, 2004.
54. Etique N, Chardard D, Chesnel A, Merlin JL, Flament S, Grillier-Vuissoz I. Ethanol stimulates proliferation, ER and aromatase expression in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Mo Med* 13:149-155, 2004.
55. Izevbogie EB. Signalling pathways in human breast cells in response to alcohol: mechanisms for alcohol-induced breast cancer. En: *Comprehensive Handbook of Alcohol-Related Pathology*, vol. 2, (Watson RR, Preedy V, eds.). Elsevier Science Ltd. Academic Press, Londres, pp. 1017-1025, 2005.
56. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7:599-612, 2007.
57. Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA. Cytosolic xanthine oxidoreductase mediated bioactivation of ethanol to acetaldehyde and free radicals in rat breast tissue. Its potential role in alcohol-promoted mammary cancer. *Toxicology* 160:11-18, 2001.
58. Bartel LC, Montalto de Mecca M, Castro JA. Nitroreductive metabolic activation of some carcinogenic nitro heterocyclic food contaminants in rat mammary tissue cellular fractions. *Food Chem Toxicol* 47:140-144, 2009.
59. Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA. Rat breast microsomal biotransformation of ethanol to acetaldehyde but not to free radicals: Its potential role in the association between alcohol drinking and breast tumor promotion. *Teratog Carcinog Mutagen* 23(Suppl.1):61-70, 2003.
60. Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Delgado de Layño AMA, Bietto FM, Castro JA, Castro GD. Further studies on the potential contribution of acetaldehyde accumulation and oxidative stress in rat mammary tissue in the alcohol drinking promotion of breast cancer. *J Appl Toxicol* (en prensa).
61. Castro GD, Delgado de Layño AMA, Fanelli SL, Maciel ME, Díaz Gómez MI, Castro JA. Acetaldehyde accumulation in rat mammary tissue after an acute treatment with alcohol. *J Appl Toxicol* 28:315-321, 2008.
62. Cai Y, Luo Q, Sun M, Corke H. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. *Life Sci* 74:2157-2184, 2004.
63. Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signaling molecules? *Free Radic Biol Med* 36:838-849, 2004.
64. Wiseman H. Isoflavonoids and human health. En: *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications* (Andersen OM, Markham KR, eds.). Boca Raton, CRC Press, Taylor and Francis Group, pp. 371-388, 2006.
65. Liu JR, Dong HW, Chen BQ, Zhao P, Liu RH. Fresh apples suppress mammary carcinogenesis and proliferative activity and induce apoptosis in mammary tumors of the Sprague-Dawley rat. *J Agric Food Chem* 57:297-304, 2009.
66. Maciel ME, Castro GD, Castro JA. Inhibition of the rat breast cytosolic bioactivation of ethanol to acetaldehyde by some plant polyphenols and folic acid. *Nutr Cancer* 49:94-99, 2004.
67. Maciel ME. Bioactivación del etanol en el tejido mamario de rata, su relación con los efectos promotores del cáncer por alcohol. Inhibidores con potencial uso preventivo. Tesis doctoral, Doctorado en Ciencia y Tecnología mención Química, UNSAM, 2006.
68. Maciel ME, Castro JA, Castro GD. Inhibition of rat mammary microsomal oxidation of ethanol to acetaldehyde by plant polyphenols. *Human Exp Toxicol* (en prensa).

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 del Paciente Oncológico con Recaídas Posteriores a la Prostatectomía Radical. Comparación entre la Radioterapia Adyuvante y la Radioterapia de Rescate

Rodríguez J, Liauw S, Eggener S

University of Chicago Medicine, Chicago, EE.UU.

[Managing Cancer Relapse After Radical Prostatectomy: Adjuvant Versus Salvage Radiation Therapy]

*Urologic Clinics of North America* 44(4):597-609, 2017

*Los pacientes con carcinoma prostático frecuentemente son tratados mediante prostatectomía radical. No obstante, algunos pueden requerir un tratamiento posterior que incluya radioterapia adyuvante o de rescate.*

De acuerdo con lo estimado en Estados Unidos, del 10% al 15% de los pacientes con cáncer de próstata mueren por causa de la enfermedad. En consecuencia, resulta importante identificar a los pacientes que requieren un abordaje terapéutico más intensivo debido a la presencia de un cuadro más grave, en comparación con la mayoría de los enfermos que responden al tratamiento estándar. Si bien los pacientes con carcinoma prostático localizado pueden lograr la curación mediante la prostatectomía radical, se estima que el 30% presenta recurrencias bioquímicas a los 10 años de seguimiento, definidas ante la detección de antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) circulante.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el uso de radioterapia adyuvante o radioterapia de rescate en pacientes con carcinoma de próstata tratado mediante prostatectomía radical.

### Evaluación del riesgo de recaídas luego de la prostatectomía radical

La cantidad de pacientes con carcinoma prostático tratados mediante prostatectomía radical aumentó durante los últimos años. Este aumento se asocia con la disminución del uso de terapia hormonal, el incremento y la mejoría de la detección sistemática activa de la enfermedad y la preferencia de este abordaje frente a otros.

La evaluación del riesgo de recaídas en pacientes sometidos a una prostatectomía radical tiene lugar mediante la consideración del nivel de PSA, el

estadio tumoral (pT), el puntaje de Gleason y el estado de los márgenes quirúrgicos. De acuerdo con lo observado a los 10 años de seguimiento, la mayoría de los pacientes con recurrencia bioquímica presentan enfermedad en estadio pT3, sin importar la observación de márgenes quirúrgicos positivos (1SMs). La presencia de 1SMs en pacientes sin diseminación extraprostática de la enfermedad aumenta el riesgo de recurrencia bioquímica, especialmente si el puntaje de Gleason es mayor o igual a 7. La afectación de ganglios linfáticos también es un predictor de recurrencia bioquímica. Dichas variables fueron incluidas en normogramas como el de Stephenson y el CAPRA-S, elaborado a partir del *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor* (CaPSURE), que resultan útiles para individualizar el riesgo de recurrencias luego de una prostatectomía radical y definir el pronóstico y la conducta para seguir.

### Pronóstico de los pacientes con recaídas

La detección de recurrencia bioquímica indica la existencia de metástasis locales o a distancia, con diferentes pronósticos según su ubicación. No obstante, a pesar del aumento progresivo del nivel de PSA, la mortalidad relacionada en forma específica con el carcinoma de próstata es relativamente baja. Dicha mortalidad se asoció con el puntaje de Gleason, el tiempo transcurrido hasta la duplicación del nivel de PSA (PSADT) y el tiempo transcurrido desde la cirugía. Concretamente, la supervivencia media de los pacientes con recurrencia bioquímica dentro de los 3 años de la prostatectomía radical, con un PSADT menor de 3 meses y con una puntuación de Gleason de 8 a 10, fue de 3 años. Estas variables deberían considerarse a la hora de evaluar el pronóstico de los pacientes.

### Radioterapia adyuvante

La radioterapia puede emplearse como tratamiento adyuvante con el fin de disminuir los índices de recurrencia bioquímica y mortalidad, aun en pacientes que recibieron radioterapia con anterioridad. De acuerdo con los resultados de un estudio, la radioterapia adyuvante se asocia con reducción del índice de progresión clínica y bioquímica, aunque no se observaron diferencias significativas frente a los pacientes que no recibieron dicho tratamiento en términos de metástasis y supervivencia. En otro estudio se informó que la radioterapia adyuvante se vincula con una mejoría significativa del tiempo medio

de supervivencia libre de metástasis y general. La realización de un estudio multicéntrico indicó una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión entre los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante, aunque la supervivencia general no mejoró de manera significativa. Este último resultado podría deberse a cuestiones metodológicas.

En cuanto a la toxicidad de la radioterapia adyuvante, en un estudio se evaluó mediante la escala elaborada por el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). De acuerdo con este sistema, un puntaje de 1 indica toxicidad leve, en tanto que un puntaje de 5 se corresponde con la muerte del paciente debido a la toxicidad de la radioterapia. Según los resultados obtenidos, la radioterapia adyuvante se asoció con más casos de toxicidad grado 3, especialmente durante los primeros 3 años de tratamiento. Además, la radioterapia produjo mayor frecuencia de eventos adversos, aunque en su mayoría se correspondieron con un grado 1 o 2 de toxicidad. En otro estudio se informó que los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante presentaron más síntomas urinarios e intestinales. También se comunicó una asociación entre la radioterapia adyuvante y la incontinencia urinaria, aunque dicho hallazgo no coincide con lo informado por otros autores. Es necesario contar con más estudios al respecto.

### Radioterapia de rescate

La eficacia de la radioterapia de rescate fue evaluada en diferentes estudios. De acuerdo con los datos disponibles, la aplicación de radioterapia de rescate se asocia con una mejoría significativa de la supervivencia vinculada con el carcinoma de próstata. No obstante, es necesario contar con más estudios al respecto. En algunas investigaciones se informó la superioridad de la RT adyuvante en comparación con la RT de rescate, en términos de recurrencia bioquímica. Otros autores no hallaron diferencias entre ambos abordajes en pacientes con recurrencias bioquímicas al evaluar la supervivencia, la aparición de metástasis o la muerte.

La eficacia de la radioterapia de rescate puede ser similar en comparación con la eficacia de la radioterapia adyuvante si se administra en pacientes con un nivel bajo de PSA. De hecho, se halló que en sujetos que reciben radioterapia de rescate, la aparición de metástasis distales es más frecuente al aumentar el nivel de PSA. De todos modos, la probabilidad de recurrencias depende del perfil de riesgo de cada individuo.

La aplicación de radioterapia adyuvante podría ser más útil en pacientes con probabilidades elevadas de recurrencias. En cambio, los enfermos con un riesgo bajo de recurrencias podrían ser abordados mediante una conducta expectante y radioterapia de rescate oportuna, de ser necesario.

Para la toma de decisiones, se recomienda utilizar herramientas diagnósticas como los normogramas. También se informó la utilidad de la evaluación del

perfil genético, aunque la información al respecto es heterogénea. La radioterapia adyuvante resulta útil solo en pacientes con carcinoma residual intrapelviano, cuya identificación no resulta simple.

En la mayoría de los casos, el fracaso de la radioterapia posterior a la prostatectomía radical se debe a la presencia de lesiones fuera del área irradiada. La ausencia de eficacia de la radioterapia de rescate puede asociarse con factores clínicos e indicar la presencia de metástasis.

Entre dichos factores se incluyen un PSADT menor de 10 meses y un nivel elevado de PSA antes de la radioterapia. De todos modos, los pacientes con riesgo clínico elevado pueden lograr una respuesta adecuada al recibir radioterapia de rescate.

El diagnóstico por imágenes no es de gran ayuda para identificar a los individuos con metástasis, con lo cual la obtención de imágenes locales no sería de ayuda con el fin de seleccionar a los pacientes que recibirán radioterapia de rescate.

El uso de tomografía por emisión de positrones (PET) combinada con tomografía computarizada o resonancia magnética podría mejorar la identificación de recurrencias, especialmente al utilizar  $^{18}\text{F}$ -colina como marcador. Este abordaje permite evitar la aplicación de radioterapia local de rescate en pacientes con enfermedad metastásica. Asimismo, la radioterapia de rescate es más útil en presencia de niveles bajos de PSA. En la actualidad se investigan otros marcadores diagnósticos.

De acuerdo con las recomendaciones elaboradas en 2013 por la *American Urologic Association* (AUA) y la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO), los pacientes con características clínicas de riesgo deben recibir información sobre los beneficios potenciales de los tratamientos adicionales a la prostatectomía radical. Si el resultado de la prostatectomía radical es negativo, se recomienda ofrecer tratamiento con radioterapia adyuvante. En pacientes que no recibieron radioterapia adyuvante y presentan recurrencia bioquímica, se aconseja ofrecer la radioterapia de rescate y estadificar nuevamente la enfermedad. En todos los casos, los profesionales deben informar a los pacientes los riesgos y beneficios potenciales de cada tratamiento.

### Conclusión

La prostatectomía radical se aplica en una proporción considerable de pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado. La evaluación del riesgo de recurrencias luego de la cirugía y de la probabilidad de respuesta adecuada a la radioterapia puede tener lugar mediante la consideración de factores clínicos, patológicos y genómicos.

La radioterapia adyuvante puede disminuir el riesgo de recurrencias bioquímicas y aumentar la supervivencia de los pacientes de alto riesgo. No obstante, también es posible tomar una conducta expectante y aplicar radioterapia de rescate ante la

obtención de niveles elevados de PSA. Es necesario contar con estudios adicionales sobre la eficacia de estos abordajes terapéuticos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157239](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157239)

## 2 - Revisión Sistemática de las Pruebas en el Punto de Atención en el Diagnóstico de las Infecciones Urogenitales por *Chlamydia trachomatis*

Kelly H, Coltart C, Peeling R y colaboradores

London School of Hygiene and Tropical Medicine / Moorfields Eye Hospital, Londres, Reino Unido

[Systematic Reviews of Point-of-Care Tests for the Diagnosis of Urogenital *Chlamydia trachomatis* Infections]

**Sexually Transmitted Infections** 93(S4):22-30, Dic 2017

*Las pruebas en el punto de atención, de detección rápida de Chlamydia trachomatis, aplicadas en muestras de orina e hisopados vaginales o cervicales, presentan una especificidad alta (> 97%), pero la sensibilidad en la detección de la bacteria, en hisopados vaginales, es subóptima (37%), a excepción del inmunoensayo de flujo lateral que utiliza nanopartículas fluorescentes, el cual presenta porcentajes elevados, equivalentes a los obtenidos por técnicas moleculares.*

La naturaleza asintomática de la infección por *Chlamydia trachomatis* y su alta prevalencia a nivel mundial (detección anual de 131 millones de casos adicionales), determina la necesidad de un diagnóstico precoz y certero de dicha infección, de manera de evitar la incidencia de cuadros clínicos provocados (infertilidad, embarazo ectópico o enfermedad inflamatoria pelviana o facilitados (transmisión de VIH y contagio) por la presencia de esta bacteria. Si bien existen técnicas diagnósticas de alta precisión en la detección de *C. trachomatis*, como las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, por su sigla en inglés), su elevado costo respecto de la tecnología utilizada y la especialización requerida restringe su aplicación a países desarrollados. No obstante, en la detección de esta bacteria, que provoca la mayor incidencia de infecciones de transmisión sexual (ITS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), en conjunto con otros organismos, promueven en los estados miembros y las entidades de salud pública el uso, para este tipo de infecciones, de las pruebas en el punto de atención (POCT, por su sigla en inglés), que cumplen el criterio ASSURED. Dicho criterio se refiere a la capacidad de esta prueba en la obtención de un diagnóstico rápido y preciso de infección por *C. trachomatis* (determinación de resultados en el momento de la consulta), con un costo asequible y un protocolo de fácil aplicación sin necesidad de utilizar equipamiento específico. De esta manera, las POCT

pueden aplicarse en diversas regiones del mundo, con independencia de su capacidad de respuesta (países en vías de desarrollo y desarrollados), lo que permite evitar el contagio sucesivo y la incidencia de enfermedades provocadas por la infección. No obstante, debe evaluarse la información concerniente a la eficacia de su aplicación.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la eficacia de las POCT, en la detección de la infección urogenital por *C. trachomatis*.

### Métodos

Esta investigación comprendió el análisis de estudios, evaluados en dos revisiones sistemáticas, que cumplieran el criterio PICOS (*Population, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study Design*), respecto de la valoración de las pruebas POCT aplicadas en la detección de *C. trachomatis* (dichas pruebas cumplieran, asimismo, las pautas ASSURED).

En particular, el criterio PICOS establece que los estudios deben referirse a pruebas POCT disponibles para ser adquiridas por el usuario, en las que se efectúa el análisis de muestras diversas (exudado vaginal o uretral y muestras de orina), susceptibles de ser aplicadas sin dificultad y que no se encuentran bajo valoración en laboratorios, cuya precisión diagnóstica sea comparada con un estándar de referencia adecuado, de acuerdo con las normas de calidad STARD (pruebas NAAT o cultivos celulares). Asimismo, los estudios debían valorar la sensibilidad y la especificidad de la prueba utilizada, y determinar los valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN, respectivamente) en un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Cabe destacar que los estudios que no presentaron valores a partir de los cuales fuese posible la estimación de la precisión diagnóstica, o que evaluaban la eficacia de pruebas POCT en desarrollo o el rendimiento analítico de la prueba, no se incluyeron en el análisis.

### Resultados

Las pruebas de diagnóstico rápido de *C. trachomatis* presentaron, en los estudios evaluados ( $n = 11$ ), especificidad alta (97% al 100%) en la detección antigénica en las diversas muestras analizadas (hisopados vaginales y endocervicales y muestras de orina) de los individuos participantes ( $n = 11\ 889$ ). En particular, las POCT utilizadas fueron: inmunocromatográficas de flujo lateral (ACON *Chlamydia and NG/CT Duo*, BioRapid, *Chlamydia Rapid Test*, Clearview, *Chlamydia Test Card y QuickView*) o de detección mediante reacción enzimática (*HandiLab-C*), inmunoensayos ópticos (*BioStar Chlamydia*) o de flujo lateral que usaban nanopartículas fluorescentes (aQcare *Chlamydia TRF kit*). Asimismo, se evaluó la especificidad de una NAAT, PCR (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) en tiempo real (*Xpert CT/NG*) ( $n = 2$  estudios, [3568 individuos]), que consistía en la aplicación de un protocolo automatizado de 2 min y, por ende, se consideró que cumplía el criterio POC. Dicha prueba presentó la mayor eficacia en la detección antigénica

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

en las diferentes muestras, con una especificidad del 99.4% al 99.9% en muestras de orina de hombres o mujeres e hisopados vaginales o cervicales, en el análisis de los cuales, la técnica alcanzó una sensibilidad del 97.5%, 97.6%, 98.7% y 97.4%, respectivamente. Además, si bien la sensibilidad y la especificidad de esta prueba en la detección del antígeno en hisopados rectales fue alta (en forma respectiva: 86% y 99.2%), se registraron porcentajes menores que los observados para la detección de *C. trachomatis* en las muestras antes mencionadas. Por otra parte, de las POCT analizadas, la prueba de detección aQcare Chlamydia TRF kit, permitió alcanzar la mayor eficacia en la detección de la bacteria en las diferentes muestras evaluadas, respecto de la especificidad y sensibilidad, parámetros en los que presentaron porcentajes equivalentes a la prueba Xpert CT/NG. No obstante, al evaluar la sensibilidad en la detección del antígeno de las diferentes POCT en su conjunto, se observaron porcentajes variables de acuerdo con las muestras analizadas.

De esta forma, los porcentajes más elevados se obtuvieron en el análisis de muestras de orina (63%: 43.2% a 78.5%), respecto de los hisopados endocervicales (53%: 34.7% a 70.8%) y vaginales (37%: 22.9% a 52.9%).

Los diferentes estudios analizados incluyeron estándares de referencia de acuerdo con el criterio STARD, los cuales fueron utilizados para ser comparados con las pruebas POCT, respecto de la especificidad y sensibilidad en la detección de *C. trachomatis*. En este sentido, las técnicas de referencia aplicadas fueron: amplificación mediada por transcripción o por desplazamiento de cadena, PCR o reacción en cadena de la ligasa.

## Discusión

De las POCT evaluadas, el inmunoensayo de flujo lateral que utiliza nanopartículas fluorescentes (aQcare Chlamydia TRF kit) presentó la mayor eficacia en la detección de *C. trachomatis*, respecto de los porcentajes de especificidad y sensibilidad, los que fueron equivalentes a los obtenidos mediante la aplicación de la NAAT que cumplía el criterio POC. Es importante destacar que, por medio del uso de esta prueba, es posible determinar el diagnóstico en la consulta médica (su duración es de 15 min), a diferencia de la NAAT como Xpert CT/NG, mediante la cual se obtienen los resultados luego de un intervalo de 90 min. No obstante, si bien el costo y el tiempo de espera en la obtención de resultados es mayor en las técnicas moleculares, la utilización de Xpert CT/NG permitió detectar la bacteria con alta especificidad y sensibilidad en las diferentes muestras analizadas (muestras de orina, hisopados vaginales, endocervicales y rectales), en contraposición a las diferentes POCT evaluadas, que presentaron una variabilidad significativa en la capacidad de detectar *C. trachomatis* en estas muestras. En este sentido, en el contexto de una especificidad elevada (> 97%), la sensibilidad de dichas pruebas registró porcentajes

bajos en hisopados vaginales (37%), no adecuados para una prueba diagnóstica. Por ello, es necesario evaluar la capacidad diagnóstica de la POCT a utilizar, si se considera que una prueba de escasa sensibilidad es susceptible de arrojar resultados negativos en cuadros clínicos de infección por *C. trachomatis*, lo que puede determinar, en ausencia del control de la infección, la aparición de cuadros como infertilidad femenina por factor tubárico, enfermedad inflamatoria pelviana o embarazos ectópicos. Sin embargo, la accesibilidad de las POCT y la posibilidad de diagnóstico rápido determinan la necesidad de lograr un compromiso entre la sensibilidad de la prueba y la capacidad de evaluar a un mayor porcentaje de pacientes. En este sentido, Gift y colaboradores demostraron que era posible controlar la infección de una mayor proporción de pacientes, luego de haberse diagnosticado infección genital por clamidia mediante una POCT que presentaba una sensibilidad del 65%, respecto de aquellos evaluados por medio de NAAT, ya que los primeros obtenían los resultados y el tratamiento en la misma consulta, en contraposición a los segundos (el 50% acudía a conocer el diagnóstico en un período de 3 semanas). Asimismo, se debe considerar que la capacidad de detección de las POCT puede estar limitada por la carga bacteriana en la muestra, lo cual explicaría la mayor sensibilidad de pruebas como *ACON CT Test* y *Chlamydia Rapid Test*, en la detección de clamidia en hisopados vaginales (66.7%-74.2%) respecto de muestras de orina (41.4%-43.8%), de acuerdo con el estudio de Hurley y colaboradores. Si bien la aplicación de técnicas moleculares en la detección de *C. trachomatis* implica mayores costos, una diversidad creciente de estos procedimientos permitirá reducir dichos costos y aumentar el acceso de comunidades de menores ingresos.

## Conclusión

Con el fin de efectuar un control eficaz de la infección por *C. trachomatis*, resulta fundamental evaluar la especificidad y sensibilidad de la POCT utilizadas en la detección de la bacteria, la posibilidad de ser aplicada en los establecimientos sanitarios y la respuesta de los pacientes al uso de los procedimientos contemplados en dichas pruebas. Estas valoraciones deben efectuarse como consecuencia de que las POCT disponibles no suelen alcanzar la sensibilidad necesaria para una prueba de tamizaje, y las diferentes técnicas moleculares que cumplen el criterio POC se encuentran en desarrollo.

 + Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/157247](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/157247)

### 3 - Envejecimiento y Salud Sexual: Encarar el Problema

Kaya E, Sikka S, Kadowitz PJ, Gur S

Ankara University, Ankara, Turquía

[Aging and Sexual Health: Getting to the Problem]

**Aging Male** 20(2):65-80, Jun 2017

*Los autores llevan a cabo una revisión narrativa sobre los efectos del envejecimiento sobre la sexualidad, mencionando todos los mecanismos fisiopatogénicos y las estrategias terapéuticas.*

La disfunción eréctil (DE) aumenta su prevalencia con la edad, de manera independiente de cualquier comorbilidad, por lo que puede ser considerada como parte del proceso de envejecimiento normal. Sin embargo, existen estudios que demuestran que los adultos mayores son sexualmente activos durante toda su vida, a pesar de que los más jóvenes presentan más deseo sexual, actividad sexual y erecciones espontáneas. Este hipogonadismo de inicio en la adultez (HIA) se atribuye a la disminución gradual de las hormonas sexuales con el envejecimiento. Además, la DE puede incrementarse aún más en presencia de cuadros tales como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, depresión, síntomas urinarios, diabetes, hiperlipidemia y obesidad.

Existe una clara asociación entre la enfermedad cardiovascular y la DE, lo cual se ha observado en múltiples estudios epidemiológicos y metanálisis. A su vez, la DE puede ser un marcador de enfermedad cardiovascular, por lo cual, por medio de su detección se podría optimizar el control de los factores de riesgo cardiovascular.

Los autores se propusieron con esta revisión proporcionar información sobre la relación entre el envejecimiento y la DE, así como explicar los mecanismos que la sustentan.

#### Prevalencia de la DE por edad

Tanto la función eréctil como la satisfacción sexual decaen con la edad. Los problemas que surgen no son solo físicos, sino que pueden ser también un factor de estrés mental. Desde los 40 hasta los 70 años, la incidencia de DE grave se triplica.

En una revisión de los datos de 27 000 hombres de entre 40 y 80 años de 29 países, se informó que el 28% presentaba al menos una queja con respecto a su función sexual, y el 68% estaba a favor del uso de tratamientos médicos para mejorar la función sexual. En voluntarios sanos, se pudo constatar la presencia de DE en el 26%, de acuerdo con el Índice Internacional de Disfunción Eréctil (IIDE).

Por otra parte, aunque la DE se incrementa con la edad, la preocupación por esta complicación disminuye. A pesar de que exista una mayor tasa de

DE en los varones de entre 40 y 69 años, los mayores de 70 fueron los menos preocupados por la salud reproductiva. En particular, los que presentan ya DE suelen ser los menos preocupados, lo cual sugiere que estos hombres terminan por aceptar su condición.

#### Remodelado vascular peniano con la edad

Con los años existe un aumento de los espacios vasculares del cuerpo cavernoso, así como un incremento de las alteraciones vasculares ateroscleróticas. Esto puede determinar una restricción de la función eréctil de esta estructura. Se reduce la cantidad de células endoteliales y de músculo liso capaces de producir factores de crecimiento vascular, con lo que disminuye la capacidad de angiogénesis. La disfunción endotelial reduce la capacidad de relajación del músculo liso dependiente de óxido nítrico (NO), debido a la menor expresión de NO sintasa del endotelio, a su mayor grado de fosforilación, a la escasez de su sustrato L-arginina y a la degradación incrementada del GMP cíclico por parte de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). La relajación alterada del músculo liso, a su vez, reduce la vasodilatación responsable de la erección.

La disfunción vascular también puede verse comprometida por el aumento de la resistencia aferente promovida por la angiotensina II, así como a la insuficiencia arterial producida por la deficiencia de factor de crecimiento vascular endotelial y la modulación de los receptores adrenérgicos.

La estructura del cuerpo cavernoso, además, se ve afectada por la reducción de fibras elásticas de la túnica albugínea, con aumento de las fibras colágenas, lo que disminuye su elasticidad y distensibilidad. Sumado a los cambios vasculares, la fibrosis progresiva del cuerpo cavernoso afecta la función de oclusión venosa, causando la DE relacionada con la edad. Existe información de que la reducción de la capacidad autofágica mediada por la vía p42/44 incrementaría la fibrosis.

#### Deficiencia de testosterona con el envejecimiento

La testosterona regula varios elementos de cuerpo cavernoso, interviniendo en la función de sus nervios, el mantenimiento de la función endotelial, el crecimiento del músculo liso y la síntesis proteica del tejido conectivo. En estudios en animales, la privación de testosterona reduce el trabeculado del músculo liso del cuerpo cavernoso, con aumento de su fibrosis.

La disminución de la testosterona sérica comienza a los 30 años y continúa progresivamente, junto con el incremento de la DE. Además, se reduce la cantidad de receptores androgénicos de los tejidos, lo cual da lugar al HIA. Este se define como la presencia de al menos tres síntomas sexuales junto con una concentración de testosterona menor que 11 mmol/l. La declinación de la testosterona puede explicarse por cambios en la regulación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de

## Trabajos Distinguidos de Urología



Ingrese a

[www.siicsalud.com/cis/td-tm.php](http://www.siicsalud.com/cis/td-tm.php)

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

En el cerebro, los niveles reducidos de testosterona se asocian con una reducción de la señalización eréctil, y también podría ser la causa de la disminución de la libido.

En adultos de entre 60 y 75 años, los suplementos con testosterona hasta alcanzar valores normales mejoraron la función sexual, con aumento de las erecciones matutinas y espontáneas e incremento de la libido. De esta manera, se recomienda la determinación de los niveles de testosterona séricos en todos los pacientes con síntomas de disfunción sexual.

### Tratamiento de la DE relacionada con la edad

Se ha probado en modelos en animales que la transferencia de genes de NO sintasa endotelial aumenta la respuesta eréctil frente a la estimulación nerviosa eléctrica. Resultados similares se lograron con la superóxido dismutasa, el péptido relacionado con la calcitonina, el factor de crecimiento 1 similar a la insulina y los canales de potasio dependiente de ATP. Otra estrategia utilizada fue la terapia basada en células madre: inyectando células madre derivadas de mesénquima se logró un aumento de los niveles de GMP cíclico y se mejoró el metabolismo del NO, con la consecuente mejoría de la función eréctil. Hasta ahora, ninguna de estas opciones ha sido probada en seres humanos, dadas sus limitaciones de toxicidad, costo y mutagénesis no deseada.

Los inhibidores de la PDE-5 se utilizan de manera frecuente a demanda para el tratamiento de la DE. Presentan menor efecto en los adultos mayores que en los jóvenes, pero son seguros en la mayoría de los casos. El tratamiento a largo plazo con sildenafil puede revertir la fibrosis relacionada con la edad y la pérdida de músculo liso.

### DE y enfermedades psicológicas

Existe una correlación entre el deterioro de la salud mental y la DE: produce una disminución de la calidad de vida, la productividad laboral y la intimidad sexual, e induce depresión, ansiedad y baja autoestima. En cuanto al envejecimiento, el factor más decisivo es la capacidad de adaptarse a una sexualidad más sensorial, menos enfocada en el desempeño y el coito.

La DE puede ser tanto la causa como la consecuencia de la depresión. Los hombres con depresión tienen una prevalencia dos veces mayor de DE, y en un estudio se comprobó que el tratamiento con sildenafil puede mejorar los síntomas de depresión. Por el otro lado, el tratamiento de la depresión con psicofármacos puede provocar DE debido a sus mecanismos de acción.

El asesoramiento psicológico juega un papel central en el tratamiento de la DE. A muchos hombres les preocupa la declinación de su función sexual y la manera en que

impacta en la relación con su pareja. Debe lograrse una comunicación abierta con las parejas junto con el tratamiento farmacológico adecuado.

### Perspectivas futuras

El envejecimiento de la población y el aumento de las comorbilidades incrementan la prevalencia de DE. Es fundamental el control de los factores de riesgo, tales como hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y sedentarismo. La aproximación terapéutica a los casos instalados de DE debería presentar un enfoque holístico, incluyendo salud global, estado funcional, ambiente psicosocial, recursos económicos y calidad de vida. El asesoramiento psicológico debe centrarse sobre los resultados factibles del tratamiento. El hipogonadismo debe detectarse y, de ser necesario, se deben utilizar suplementos de testosterona. Los inhibidores de la PDE-5 son muy útiles, aunque su efectividad puede ser menor en adultos mayores.

En el futuro, podría llegar a desarrollarse la terapia con transferencia de genes y con células madre para mejorar los resultados.

Los adultos mayores deben ser informados respecto de que la edad no es un factor limitante para el tratamiento médico de la DE. Los profesionales de la salud deben ser conscientes del aumento de la prevalencia de la DE con la edad, y de cuáles otros cuadros pueden tener efectos sobre su enfoque

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157251](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157251)

## 4 - Rendimiento Diagnóstico de la Resonancia Magnética para la Detección de las Metástasis Óseas en el Cáncer de Próstata: Reseña Sistemática y Metanálisis

Woo S, Suh C, Kim S y colaboradores

Seoul National University College of Medicine, Corea del Sur

*[Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Bone Metastasis in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis]*

*European Urology* 73:81-91, 2018

*La resonancia magnética mostró una excelente sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis óseas en los pacientes con cáncer de próstata.*

Las metástasis óseas constituyen el sitio más frecuente de diseminación del cáncer de próstata y la causa principal de morbilidad y mortalidad en este tipo de neoplasia. Su detección es crucial para planificar el tratamiento más adecuado. Las normas vigentes recomiendan la realización del centellograma óseo (CO) con tecnecio 99 metaestable para la detección de metástasis óseas, por su amplia disponibilidad en comparación con las técnicas de diagnóstico por imágenes más avanzadas como la resonancia magnética (RM). Sin embargo, la precisión del CO es escasa. Las evaluaciones realizadas en las últimas

3 décadas demostraron resultados promisorios en la detección de las metástasis óseas con este método. No obstante, no hay consenso si es posible reemplazar al CO por la RM en la detección de las metástasis óseas. Los autores realizaron una reseña sistemática y metanálisis para evaluar el rendimiento diagnóstico de la RM para la detección de las metástasis óseas en los pacientes con cáncer de próstata.

## Métodos

El presente metanálisis se escribió según las normas de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline y Embase de los artículos publicados en idioma inglés hasta el 22 de enero de 2017, que utilizaron RM con un campo magnético de 1.5 T o más para la detección de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata y como comparador a la histopatología o al mejor comparador (una combinación de estudios por imágenes, clínicos y biológicos y por lo menos 6 meses de seguimiento). Además, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos de interés. Los ensayos debían seguir los criterios PICOS: pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata; RM como método índice para la detección de metástasis óseas; histopatología o el mejor comparador como referencia estándar para la comparación; información suficiente para reconstruir tablas de contingencia 2 x 2 para la sensibilidad y especificidad y tipo de publicación de los artículos originales. Se excluyeron las poblaciones de estudio con menos de 10 personas; otros tumores distintos del cáncer de próstata; artículos de revisión, normas, consensos, cartas, editoriales y resúmenes de congresos; RM con un campo magnético inferior a 1.5 T; ensayos que no se enfocaron en la precisión diagnóstica de la RM; superposición de enfermos y datos insuficientes para la reconstrucción de tablas 2 x 2. Los desacuerdos se resolvieron mediante la consulta con un tercer revisor. Se recolectó la información referida a las características de los pacientes, de los estudios y de la RM. La calidad metodológica se evaluó mediante el instrumento *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2* (QUADAS-2). La búsqueda bibliográfica, el proceso de selección de los estudios y la calidad metodológica se determinaron de modo independiente por 2 revisores, con experiencia de 4 años en la realización de reseñas sistemáticas y metanálisis.

El criterio principal de valoración del metanálisis fue el rendimiento diagnóstico de la RM para la detección de las metástasis óseas en las personas con cáncer de próstata. Los criterios secundarios de valoración comprendieron la determinación de la heterogeneidad entre los ensayos incluidos y sus causas potenciales.

Las tablas de contingencia 2 x 2 se tabularon para calcular la sensibilidad y especificidad de las investigaciones incluidas. Se utilizaron estimaciones sumarias de la sensibilidad y especificidad mediante un modelo de regresión logística jerárquico. El sesgo de publicación se determinó mediante análisis visual

por el gráfico en embudo y con el cálculo del valor de  $p$  por medio de la prueba asimétrica de Deeks y colaboradores.

La heterogeneidad se determinó mediante el estadístico  $Q$  de Cochran y el estadístico  $I^2$  de Higgins y la detección de la presencia de un efecto umbral. Se realizaron análisis de metarregresión con diversas covariables para valorar la heterogeneidad. Por último, se aplicaron análisis de sensibilidad.

## Resultados

Se incluyeron en el metanálisis 10 estudios, con un total de 1031 pacientes, que evaluaron el rendimiento diagnóstico de la detección de metástasis óseas en sujetos con cáncer de próstata. El tamaño de la población osciló entre 21 y 308 pacientes y el porcentaje de personas con metástasis óseas osciló entre el 6.8% y el 71.4%. Cuatro investigaciones incluyeron sólo pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata, 3 solamente a aquellos con cáncer de próstata tratados y 3 a una población mixta con diagnóstico reciente y cáncer de próstata tratados. La mediana de edad fue de 63 a 78 años. Seis investigaciones se basaron en las personas de alto riesgo de metástasis óseas, 2 en pacientes con cualquier riesgo y 2 no fueron claros con respecto al riesgo. La mediana de los valores de antígeno prostático específico fue de 2.7 a 31 ng/ml, mientras que los puntajes de Gleason oscilaron entre 7 y 9.

El diseño de los ensayos fue prospectivo en 6 y retrospectivo en 4. Todos, excepto 2 estudios, fueron unicéntricos. El reclutamiento de los pacientes fue consecutivo en todos, excepto 2 ensayos. Cuatro investigaciones utilizaron la histopatología o el mejor comparador como estándar de referencia, mientras que los 6 restantes usaron solamente el mejor comparador. Las técnicas por imágenes elegidas como el mejor comparador comprendieron al CO, rayos X dirigidos, tomografía computarizada (TC), RM y tomografía por emisión de positrones/TC. El intervalo entre la RM y el estándar de referencia no se brindó en 3 estudios. La interpretación de la RM fue enmascarada con respecto al estándar de referencia en todos, excepto en una investigación, en la cual no se explicitó.

En cuanto a las características de la RM, 6 ensayos utilizaron escáneres con campos magnéticos de 3 T; 2, de 1.5 T y otros 2, de 1.5 T o 3 T. En 4 investigaciones se realizó la RM para el cuerpo entero, 2 evaluaron el esqueleto axial y 4 solamente la pelvis con un protocolo de RM prostática de rutina. En 5 estudios se realizó una combinación de secuencias de difusión en la RM y secuencias convencionales, mientras que en sólo uno se utilizaron las primeras y en 4 sólo las secuencias convencionales. En 7 investigaciones se definieron los criterios de metástasis óseas.

En conjunto, la calidad de los estudios se consideró moderada y 8 de 10 trabajos satisficieron por lo menos 4 de los 7 dominios QUADAS-2. La sensibilidad y la especificidad de las 10 investigaciones fueron del 72% al 100% y del 70%

al 100%, respectivamente. La prueba Q de Cochran no indicó la presencia de heterogeneidad, pero el estadístico  $I^2$  demostró una heterogeneidad sustancial con respecto a la sensibilidad y la especificidad. No se encontró un efecto umbral en el gráfico de sensibilidad y especificidad.

Para los 10 ensayos combinados, la sensibilidad conjunta fue de 0.96 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.87 a 0.99) y la especificidad del 0.98 (IC 95%: 0.93 a 0.99). Hubo indicios de heterogeneidad entre los estudios, mientras que el sesgo de publicación fue bajo.

En los análisis de metarregresión, solo el número de planos de las imágenes fue un factor significativo que influyó en la heterogeneidad ( $p < 0.01$ ). Al respecto, la sensibilidad fue significativamente superior cuando se utilizaron 2 o más planos de imágenes (0.99, IC 95%: 0.98 a 1) que cuando se utilizó un solo plano (0.87, IC 95%: 0.80 a 0.94,  $p < 0.01$ ). La especificidad también fue superior cuando se utilizaron 2 planos o más, pero la diferencia no fue significativa. Los análisis de sensibilidad demostraron que las estimaciones de especificidad fueron comparables entre todos los subgrupos, mientras que hubo algunas diferencias en las estimaciones de sensibilidad.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su metanálisis demostraron que la RM tuvo un excelente rendimiento diagnóstico para la detección de metástasis óseas, con una sensibilidad de 0.96 y una especificidad de 0.98 cuando se utilizaron los datos combinados de las 10 investigaciones incluidas. Sobre la base de estos resultados, consideran que la RM debería utilizarse como una de las modalidades principales para los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata o ya tratado, para decidir el enfoque terapéutico. Si bien no se realizó una comparación directa entre la RM y el CO, consideran que la RM es superior en términos de sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis óseas en los pacientes con cáncer de próstata, si se tiene en cuenta que la sensibilidad y especificidad informadas en la bibliografía para el CO fueron de 0.71 y 0.91, respectivamente. No obstante, es necesaria la realización de estudios aleatorizados y controlados bien diseñados que comparen directamente el rendimiento diagnóstico de ambas modalidades.

Aunque hubo una heterogeneidad significativa entre los trabajos incluidos, en el análisis de metarregresión el único factor estadísticamente significativo al que puede atribuirse esta heterogeneidad, es el número de planos de imágenes utilizados para el diagnóstico de metástasis óseas. Los ensayos que utilizaron 2 o más planos tuvieron significativamente mayor sensibilidad, en comparación con los que usaron un solo plano.

En conclusión, la RM mostró una excelente sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis óseas en los pacientes con cáncer de próstata. La mayor sensibilidad y especificidad la tuvieron los estudios que utilizaron 2 o más planos para la evaluación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157250](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157250)

## 5 - Supervivencia y Complicaciones luego de la Cirugía y la Radioterapia en el Cáncer de Próstata Localizado: Revisión Internacional de Colaboración

Wallis C, Glaser A, Nam R y colaboradores

University of Toronto, Toronto, Canadá

[Survival and Complications Following Surgery and Radiation for Localized Prostate Cancer: An International Collaborative Review]

European Urology 73(1):11-20, Ene 2017

*La falta de poder estadístico de los estudios aleatorizados y controlados, y el sesgo de selección de los trabajos de observación no permiten establecer conclusiones firmes acerca de la mejor opción de tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata localizado. Las dos formas de terapia se asocian con complicaciones importantes. Es de esperar que los estudios de población que se realicen en el futuro ayuden a conocer mejor los beneficios y los riesgos de cada modalidad terapéutica.*

Las opciones terapéuticas para los enfermos con cáncer de próstata (CP) localizado consisten en la radioterapia, la cirugía y la conducta expectante (CE); este último abordaje es aplicable sobre todo en los enfermos de edad avanzada y en los pacientes con CP de bajo riesgo. En cambio, en los individuos con CP de riesgo alto o intermedio y expectativa de vida superior a los 10 años se recomienda la radioterapia, habitualmente en combinación con la terapia de privación de andrógenos (TPA), o la cirugía.

En general se acepta que ambas modalidades son similares, en términos de la eficacia oncológica. Por lo tanto, en la selección del tratamiento se suelen tener en cuenta diversos aspectos, entre ellos el riesgo de incontinencia urinaria y disfunción eréctil, y los efectos adversos asociados con la radioterapia y la TPA.

Sin embargo, la decisión terapéutica sigue siendo difícil de tomar, un fenómeno que se refleja al considerar el CP localizado como una de las 25 prioridades para evaluar, sugeridas por el *Institute of Medicine*.

En la presente revisión narrativa se resumen los datos de los estudios que analizaron la supervivencia y las complicaciones posteriores a la prostatectomía radical y la radioterapia, en los enfermos con CP localizado; también se revisa la toxicidad de la TPA utilizada en simultáneo con los esquemas modernos de radioterapia. Los artículos publicados hasta 2016 se identificaron a partir de una búsqueda en Medline.

El contenido final referido en el presente estudio se estableció por consenso de los autores.

## Resultados

### *Variables de valoración oncológica en los estudios con pacientes con CP*

La recurrencia bioquímica, la recurrencia clínica, la enfermedad metastásica, la mortalidad específica por el CP y la mortalidad global son los criterios de valoración aplicados en los estudios que compararon la evolución asociada con las distintas modalidades terapéuticas; sin embargo, según la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, la mortalidad por cualquier causa es el criterio preferido de valoración en los estudios de oncología, mientras que en el CP, la mortalidad específica es una alternativa válida.

Si bien la recurrencia bioquímica es el parámetro más frecuentemente analizado en los estudios, debido a que esta suele aparecer poco después del tratamiento, su utilidad en términos evolutivos es escasa. La recurrencia bioquímica motiva nuevos tratamientos y costos considerables para los sistemas de salud; se estima que alrededor del 10% de los pacientes con recurrencia bioquímica presentará progresión clínica y que menos del 5% fallecerá como consecuencia de la enfermedad en el transcurso de los 5 años posteriores.

Por estos motivos, este parámetro no es un buen marcador de la evolución. Además, en los estudios se incluyen numerosas definiciones de recurrencia bioquímica, una situación que complica considerablemente la comparación de los resultados. Tanto los criterios de Phoenix, como los de la *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), sobrestiman sistemáticamente la supervivencia libre de recurrencia bioquímica, luego de la prostatectomía radical. Por lo tanto, este parámetro es útil clínicamente, pero no para comparar la eficacia oncológica de las distintas modalidades terapéuticas.

### *Datos de supervivencia en los estudios aleatorizados*

En un estudio aleatorizado y controlado, la prostatectomía radical fue la única forma de tratamiento que mejoró la supervivencia global y la supervivencia específica por CP en pacientes con CP localizado, en comparación con la CE. En el *Scandinavian Prostate Cancer Group Trial* (SPCG-4) se evaluaron 695 pacientes con CP en estadio clínico temprano, sometidos a cirugía o CE. La prostatectomía radical se asoció con beneficios sobre la supervivencia y redujo el riesgo de aparición de metástasis.

Sin embargo, estas diferencias no fueron confirmadas en el *Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial* (PIVOT).

En dos estudios aleatorizados, publicados con anterioridad, se comparó la evolución asociada con la prostatectomía radical y la radioterapia.

Si bien en ambos la cirugía se vinculó con mejor evolución, ninguno de ellos afectó la toma de decisiones en la práctica diaria como consecuencia de limitaciones metodológicas importantes.

Un trabajo más reciente, el  *ProtecT*, analizó la evolución de 1643 enfermos sometidos a cirugía radical, radioterapia o vigilancia activa.

No se observaron diferencias importantes en los índices de mortalidad específica por CP o mortalidad global ( $p = 0.48$  y  $p = 0.87$ , respectivamente).

Los resultados tampoco son aplicables a la práctica porque el estudio también tuvo limitaciones metodológicas de consideración; incluso así, el  *ProtecT* refirió una disminución significativa en el riesgo de progresión clínica y enfermedad metastásica en los enfermos que recibieron terapia definitiva.

### *Datos de supervivencia en los estudios de observación*

En un metanálisis reciente de trabajos de observación se comparó la supervivencia global ( $n = 95\,791$ ) y la supervivencia específica por CP ( $n = 118\,830$ ) en enfermos sometidos a cirugía o radioterapia.

Los pacientes tratados con radioterapia tuvieron un riesgo significativamente más alto de mortalidad (mortalidad global; *hazard ratio* [HR]: 1.63; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.54 a 1.73; mortalidad específica, HR = 2.08; IC 95%: 1.76 a 2.47); los resultados se confirmaron en diversos análisis por subgrupos y de sensibilidad en los cuales se consideró la categorización del riesgo, el período de estudio, el tipo de radioterapia (*external beam radiotherapy* [EBRT] o braquiterapia), la duración del seguimiento y la región geográfica del estudio. Los trabajos analizados tuvieron riesgo bajo o moderado de sesgo, según la *Newcastle-Ottawa Scale*, una herramienta recomendada para los metanálisis de estudios de observación por el *Cochrane Collaborative*.

En otro metanálisis en el cual no se aplicó esa escala, la prostatectomía radical se asoció con mejoras en la supervivencia global y la supervivencia específica por cáncer, en comparación con la radioterapia.

En una investigación con un abordaje particular de los factores de confusión (análisis de variables instrumentales), en los enfermos con expectativa de vida igual o superior a los 10 años, la cirugía se asoció con mejor supervivencia, respecto de la radioterapia (HR = 0.66; IC 95%: 0.56 a 0.79). No obstante, esta metodología no permite eliminar por completo el sesgo de selección y los factores residuales de confusión.

En un estudio, la radioterapia de intensidad modulada (*intensity-modulated radiotherapy* [IMRT]), con aumento gradual de la dosis a más de 81 Gy, y la prostatectomía radical se asociaron con la misma evolución clínica. En otra investigación con pacientes con CP de alto grado no se observaron diferencias importantes en la supervivencia global entre los enfermos sometidos a cirugía, los pacientes tratados con EBRT más TPA y los sujetos que recibieron EBRT, refuerzo de radioterapia y TPA. Si bien se comprobaron índices más bajos de enfermedad metastásica entre los enfermos asignados a radioterapia más TPA, el seguimiento inferior a los 5 años representa una limitación importante para tener en cuenta. Por lo tanto, el interrogante en relación con el mejor abordaje

terapéutico en los pacientes con CP localizado, en términos de la supervivencia, todavía no tiene respuesta.

### **Calidad de vida relacionada con la salud global**

En los pacientes con tumores urológicos, la calidad de vida representa una variable obligada de valoración. En tres estudios recientes se incluyeron criterios de valoración referidos por el enfermo (*patient-reported outcomes* [PRO]), incluida la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL, por su sigla en inglés) global. En el  *ProtecT* no se observaron diferencias en la salud física, la salud mental, la ansiedad y la depresión entre los pacientes sometidos a cirugía o radioterapia. En otro estudio, los resultados fueron similares entre los enfermos tratados con EBRT o braquiterapia y los pacientes sometidos a prostatectomía radical.

### **Valoraciones funcionales: complicaciones clásicas**

La incontinencia urinaria y la disfunción eréctil son las complicaciones observadas con mayor frecuencia en los enfermos tratados por CP. En el SPCG-4 se observaron índices más altos de estas complicaciones en los pacientes sometidos a cirugía, pero índices más bajos de obstrucción urinaria, respecto de los sujetos del grupo de CE. La EBRT y la braquiterapia afectan por igual la función intestinal y rectal; los trastornos intestinales suelen ser transitorios, pero en un porcentaje considerable de pacientes persisten durante años después del tratamiento. Los síntomas intestinales son más pronunciados en los pacientes sometidos a EBRT, en comparación con los enfermos tratados con braquiterapia.

En tres estudios aleatorizados y controlados se compararon PRO funcionales en pacientes tratados con cirugía o radioterapia. En el  *ProtecT*, los índices de incontinencia urinaria y disfunción eréctil fueron más altos entre los enfermos sometidos a cirugía, mientras que los síntomas intestinales y urinarios obstructivos fueron más comunes en los pacientes que recibieron radioterapia. Las diferencias entre los grupos en la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil disminuyeron en el transcurso del seguimiento prolongado. En otro trabajo no se observaron diferencias en la frecuencia de urgencia urinaria, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, reducción de la libido o sangrado rectal entre los enfermos tratados con cirugía o radioterapia. Las complicaciones urinarias y sexuales se agravaron en el transcurso del tiempo en los dos grupos. En una investigación, la braquiterapia se asoció con peor función urinaria a los 6 y 12 meses, peor función intestinal a los 6 meses, pero mejor función eréctil a los 6 meses, respecto de los pacientes operados. Ninguna de estas variables de valoración difirió entre los grupos a los 5 años.

En el  *Prostate Cancer Outcomes Study* se evaluaron 3533 pacientes de 6 registros  *Surveillance, Epidemiology and End Results*; 1655 sujetos con enfermedad localizada fueron sometidos a cirugía o radioterapia en el transcurso del año posterior al diagnóstico de CP. A los 2 y 5 años del tratamiento, la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil fueron más frecuentes en los pacientes sometidos a cirugía, mientras que los síntomas intestinales fueron más comunes en los enfermos tratados con radioterapia; a los 15 años, sin embargo, las diferencias dejaron de ser significativas, con excepción de los síntomas intestinales que siguieron siendo más comunes en los pacientes tratados con radioterapia. A los 15 años, la mayoría de los pacientes presentó disfunción eréctil.

Los autores de una revisión sistemática reciente, sin embargo, concluyeron que los datos no son suficientes para establecer pautas específicas en este sentido, esencialmente como consecuencia de que en los distintos estudios de aplicaron diferentes valoraciones.

### **Valoraciones funcionales: nuevas complicaciones**

Las complicaciones genitourinarias, el sangrado gastrointestinal, las infecciones y la obstrucción urinaria a menudo motivan procedimientos urológicos y rectales o anales, cirugía mayor o internación. Los tumores secundarios son una complicación adicional en los enfermos sometidos a radioterapia.

En un amplio estudio de población de Ontario, la radioterapia se asoció con índices más altos de internación, procedimientos anales y rectales, cirugía mayor y tumores secundarios; en cambio, el riesgo de procedimientos urológicos mínimamente invasivos fue más bajo en comparación con el relacionado con la cirugía. En los modelos con puntajes de propensión para el ajuste por las diferencias basales, los pacientes sometidos a radioterapia presentaron mayor riesgo a largo plazo de todas las complicaciones mencionadas. En una cohorte de validación de los Estados Unidos, las complicaciones a menudo recidivaron (2.6 en promedio por paciente) y persistieron años después del tratamiento.

Globalmente, las complicaciones asociadas con la radioterapia ocasionan más trastornos a los enfermos y la recuperación es muy lenta; el compromiso funcional a largo plazo es frecuente. Por ejemplo, las fístulas urinarias posteriores a la radioterapia a menudo motivan procedimientos de derivación urinaria y se asocian con morbilidad importante.

En la cohorte de Ontario, los pacientes que recibieron radioterapia también presentaron índices significativamente más altos de tumores secundarios (*standardized incidence ratio* [SIR] de 2.0; IC 95%: 1.7 a 2.3), como consecuencia del exceso de riesgo entre los enfermos que, en el momento de la radioterapia, tenían 40 a 65 años (SIR = 3.5; IC 95%: 2.3 a 4.7). Los mismos resultados se observaron en un metanálisis de 21 estudios, con 555 873 enfermos: la radioterapia aumentó el



riesgo de tumores de vejiga, recto y colorrectales; sin embargo, el riesgo absoluto fue de sólo 0 a 1.4 casos por cada 100 pacientes tratados.

La radioterapia también se asocia con toxicidad ósea local en fémur y pelvis, y sistémica; de hecho, se refirió una asociación independiente entre la radioterapia y la aparición de enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio y muerte súbita cardíaca.

### **Efectos de la TPA**

Diversos estudios sugirieron que la TPA, en combinación con la radioterapia, mejora la supervivencia. No obstante, la TPA induce efectos adversos óseos, cardiovasculares y sobre la función sexual, la salud mental y la función cognitiva; también podría asociarse con diabetes. Más del 90% de los enfermos tratados con TPA refiere disfunción sexual (reducción de la libido y disfunción eréctil). La TPA puede reducir la longitud del pene y el volumen de los testículos, efectos que generan angustia psicológica sustancial. La TPA adyuvante aumentaría la toxicidad intestinal y sexual asociada con la radioterapia (EBRT o braquiterapia) y la toxicidad urinaria y sexual, posterior a la prostatectomía radical.

### **Nuevas modalidades terapéuticas**

En una investigación no se observaron diferencias significativas en la función urinaria o sexual entre los enfermos sometidos a cirugía a cielo abierto (prostatectomía radical retropúbica) o cirugía robótica. En cambio, en diversos estudios de población, la prostatectomía robótica se asoció con riesgo más bajo de márgenes positivos y con menor necesidad de nuevas terapias antineoplásicas; por el contrario, la supervivencia global o específica no difirió entre los grupos. Un grupo refirió mejor evolución urinaria y sexual a los 6 meses de la cirugía robótica, en comparación con la cirugía a cielo abierto. Al año, las diferencias en la función urinaria desaparecieron, pero aquellas relacionadas con la función sexual persistieron.

La radioterapia corporal estereotáctica, hipofraccionada y con aumento de la dosis parece relacionarse con la misma evolución oncológica que la IMRT, pero el riesgo de disfunción eréctil, la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal a corto plazo y la toxicidad genitourinaria a largo plazo serían más altos en el primer caso.

### **Conclusiones**

Los estudios clínicos controlados presentan complicaciones metodológicas considerables, en tanto que los trabajos de observación tienen riesgo inherente de sesgo de selección, motivos por los cuales por el momento no se dispone, ni se dispondrá a corto plazo, de información firme acerca de la modalidad terapéutica óptima para los enfermos con CP localizado. Todos los tratamientos utilizados en la actualidad se asocian con complicaciones importantes que deben ser tenidas muy en cuenta. Posiblemente, los estudios de

población que se realicen en el futuro ayuden a conocer con precisión los beneficios y los riesgos de cada modalidad terapéutica.

 + Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/157289](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/157289)

## 6 - Eficacia de Tratamientos de Fertilización Asistida: Efecto de la Abstinencia

Periyasamy A, Mahasampath G, Kamath M y colaboradores

**Fertility and Sterility** 108(6):988-992, Dic 2017

El análisis de la calidad del semen es sumamente importante en el diagnóstico de los individuos subfértiles, y se ha demostrado que el período de abstinencia previo a la recolección de la muestra influye sobre los resultados. Las guías clínicas más relevantes sugieren un período de 2 a 7 o 3 a 4 días de abstinencia antes del análisis.

Los períodos prolongados de abstinencia producen fragmentación del ADN espermático, aunque los resultados son controvertidos; algunos estudios sugieren que con solo un día de abstinencia ya hay un aumento en la cromatina inmadura, mientras que otros señalan que la fragmentación del material genético se reduce significativamente después de una abstinencia de igual duración.

El impacto de estos hallazgos en la práctica clínica no es claro, particularmente en técnicas como la fertilización *in vitro* (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés). Se han comunicado tasas altas de embarazo con abstinencias bajas con la técnica de ICSI y reducciones en dichas tasas con abstinencia mayores de 5 días.

Las recomendaciones que se hacen a los pacientes que van a emplear tecnología de reproducción asistida (TRA) son extrapoladas a partir de los hallazgos realizados en el análisis de semen, y la literatura médica respecto de los efectos de la abstinencia es escasa. El objetivo de este trabajo fue evaluar la influencia de períodos de abstinencia de diversa duración sobre el embarazo y las tasas de nacidos vivos después de implementar TRA.

Se diseñó un estudio retrospectivo en la unidad de medicina reproductiva de un hospital universitario, en el cual se incorporaron parejas bajo tratamiento con TRA desde enero de 2011 hasta diciembre de 2015. Las técnicas que se emplearon fueron ICSI y FIV, o ICSI solamente. Se excluyeron pacientes intervenidos con FIV solamente, respondedores deficientes, ciclos con embriones congelados o con espermatozoides obtenidos quirúrgicamente y mujeres mayores de 40 años.

Los ciclos fueron estratificados entre aquellos con abstinencia de entre 2 y 7 días (grupo I) y abstinencia mayor de 7 días (grupo II). Se realizó una subdivisión adicional en el grupo I, que se dividió entre la (abstinencia de 2 a 4 días) y Ib (abstinencia de 5 a 7 días). Se emplearon protocolos estándares de control de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

y monitorización folicular. Los datos respecto de la abstinencia fueron obtenidos con cuestionarios el día de recolección de la muestra.

El objetivo principal fue la tasa de nacimientos vivos por transferencia de embriones (TE). Los objetivos secundarios fueron las tasas de fertilización después de FIV e ICSI, el desarrollo de embriones de calidad máxima y las tasas de implantación, embarazo y aborto.

Se realizó análisis de varianza y de *chi* al cuadrado para corroborar la relación entre la abstinencia y los resultados, y un cálculo de regresión múltiple para evaluar predictores.

Se realizó un total de 1345 ciclos de los cuales 315 fueron excluidos por alguna de las razones expuestas anteriormente; de los 1030 restantes, 868 fueron incorporados al grupo I y 162 al grupo II. No se observaron diferencias significativas en las características clínicas iniciales entre ambos grupos; tampoco hubo diferencias significativas entre la duración de la estimulación, los ovocitos recuperados, la cantidad de embriones transferidos y la dosis de gonadotropinas administrada.

La duración promedio del período de abstinencia fue de  $4.33 \pm 1.31$  días y  $18.4 \pm 29.69$  días para los grupos I y II, respectivamente. El método de fertilización fue significativamente distinto entre los grupos; también se observó motilidad progresiva promedio mayor en el grupo I ( $36.71 \pm 20.2$  contra  $30.6 \pm 19.1$ ;  $p < 0.001$ ).

Se verificó una tasa de nacimiento vivo por TE significativamente mayor en el grupo I, en comparación con el grupo II (34.1% contra 24.1%, *odds ratio* [OR]: 1.6, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.1 a 2.5,  $p = 0.01$ ); se obtuvieron resultados similares en las tasas de embarazo clínico por TE (44.4% frente a 32.7%, OR: 1.6, IC 95%: 1.1 a 2.3,  $p = 0.008$ ) y en las tasas de implantación (26.4% contra 18.2%,  $p = 0.01$ ). Por otro lado, las tasas de fertilización, de desarrollo de embriones de calidad y de abortos no variaron significativamente entre los grupos.

Al ajustar por factores de confusión, el OR ajustado (ORa) para nacimientos vivos y las tasas de embarazo clínicos continuaron siendo significativamente más altos para el grupo I (ORa: 1.6, IC 95%: 1.1 a 2.5 y ORa: 1.7, IC 95%: 1.2 a 2.5, respectivamente). Tampoco se observó variación en las tasas de fertilización y aborto después de realizar este ajuste.

Al analizar los subgrupos la y Ib ( $n = 536$  y  $n = 332$ , respectivamente) se verificó una duración promedio de la abstinencia de  $3.47 \pm 0.63$  días y  $5.77 \pm 0.88$  días, en orden respectivo; la motilidad progresiva promedio fue superior en cualquiera de los dos grupos, en comparación con el grupo II ( $37.7 \pm 20.2$  para el grupo la y  $35.2 \pm 20.3$  para el grupo Ib frente a  $30.6 \pm 19.1$  del grupo II;  $p < 0.01$  y  $p = 0.05$ , respectivamente).

Las tasas de implantación también fueron significativamente mayores al comparar los grupos la y Ib con el grupo II (28.01% y 23.7% contra 18.2%;  $p < 0.001$  y  $p = 0.04$ ); se observaron resultados

similares para la tasas de embarazo clínico por TE (grupo Ia: 45.5%, grupo Ib: 42.5%, grupo II: 32.7%,  $p = 0.004$  y  $0.048$ , respectivamente) y al comparar la tasa de nacimientos vivos por TE para el grupo Ia frente al grupo II (36.1% contra 24.1%,  $p = 0.005$ ). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de nacimientos vivos por TE para el grupo Ib y el grupo II (30.7% contra 24.1%,  $p = 0.127$ ).

Las tasas de fertilización, de desarrollo de embriones de calidad y de abortos no fueron significativamente distintas para los grupos Ia y Ib, en comparación con el grupo II.

La disminución de la tasa de nacimientos vivos en grupos de pacientes con una abstinencia mayor de 7 días, con respecto a grupos de pacientes con abstinencias de 2 a 7 días, es uno de los hallazgos principales de este estudio. Las tasas de implantación de embriones y embarazo clínico también se vieron afectadas negativamente por períodos largos de abstinencia, incluso después de ajustar los modelos por potenciales factores de confusión.

Estudios previos han evaluado la influencia de la abstinencia en la calidad de los espermatozoides. En particular, se encontró una asociación entre la motilidad de los espermatozoides y una abstinencia de 4 a 5 días, en comparación con abstinencias de 2 a 3 días y de 6 a 7 días. Otros estudios sugieren una abstinencia de 24 horas para infertilidad con factor masculino y menos de 10 días para infertilidad con factores no masculinos, con tasas de embarazo mayores con abstinencias de menos de 3 días y menores con abstinencias de más de 10 días; estos resultados sugieren que la senescencia de los espermatozoides sería responsable por estos resultados. Estos hallazgos están en concordancia con lo informado en este ensayo.

La exposición a radicales libres liberados por espermatozoides muertos y leucocitos sería uno de los motivos por los cuales aumenta la fragmentación del ADN y decrece la calidad del semen, con un mayor período de abstinencia.

Este ensayo sería uno de los primeros en evaluar la influencia de la abstinencia sobre los resultados clínicos posteriores a un procedimiento de TRA. Las fortalezas principales fueron la inclusión de un gran número de ciclos, la mayor hasta la fecha, y el informe de los nacimientos vivos. La limitación principal fue el diseño retrospectivo, y la obtención de la duración de la abstinencia mediante cuestionarios.

En conclusión, los hallazgos documentados en este estudio sugieren que un período de abstinencia mayor de 7 días impacta negativamente en el resultado clínico de un procedimiento de TRA, en comparación con períodos normales de 2 a 7 días. Asimismo, dentro de este período estándar, una abstinencia de 2 a 4 días se asocia con mayor tasa de nacimientos vivos. Estos hallazgos proveen un sustento a la práctica clínica recomendada en las guías de análisis del semen. Son necesarios más estudios prospectivos a gran escala para validar estos resultados.

## 7 - Asociación entre Autoinmunidad e Infertilidad

Brubaker W, Li S, Baker LC, Eisenberg M

Journal of Andrology 6(1):94-98, Ene 2018

Los trastornos de la fertilidad, en muchos casos, son una consecuencia de otras afecciones; se ha demostrado que los hombres infértiles o con semen de baja calidad tienen mayores probabilidades de presentar enfermedades crónicas e incluso, tener mayor mortalidad.

Los efectos de las enfermedades autoinmunes en hombres infértiles son poco conocidos, aunque la asociación entre estas alteraciones y la fertilidad femenina sí lo es; se ha documentado que estos trastornos están vinculados con una reducción en la fertilidad.

Dado que las causas inmunológicas de la infertilidad masculina son comunes, es de esperar que exista mayor incidencia de trastornos del sistema inmunitario en los hombres infértiles.

Al presente, no hay estudios que hayan encontrado una asociación entre la infertilidad masculina y la manifestación de una enfermedad autoinmune. El objetivo de esta investigación fue determinar la existencia de una correlación entre la infertilidad masculina y los trastornos autoinmunes incidentes.

Se analizaron los individuos registrados en una base de datos sanitaria comercial (*Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounters*) con registros de reclamos a obras sociales efectuados por pacientes con cobertura médica privada.

Se enfocó el análisis en una cohorte de hombres probablemente infértiles y hombres con diagnóstico confirmado de infertilidad, o bien con un pedido para evaluación de semen. Se obtuvo la primera fecha en la que se registró el diagnóstico o un código de procedimiento. Se estableció, además, un grupo de pacientes con reclamos para un procedimiento de vasectomía como grupo control, dado que el 90% de los sujetos que se realizan vasectomías son fértiles.

Se incorporó también un grupo control de hombres emparejados por edad y momento de entrada a la base de datos.

Se determinó la cantidad de visitas al médico para cada paciente y su carácter de seguimiento, consulta o encuentros de medicina preventiva. Las comorbilidades fueron determinadas sobre la base de sus códigos y los diagnósticos de trastornos autoinmunes fueron identificados en los reclamos de pacientes internados y ambulatorios. En particular, fueron evaluadas las afecciones más comunes, como enfermedades difusas del tejido conectivo (una categoría que incluye al lupus eritematoso sistémico), artritis reumatoidea y otras poliartropatías, espondilitis anquilosante y otras espondilopatías inflamatorias, reumatismo (excepto espalda), enteritis regional, enterocolitis ulcerosa, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y miastenia gravis.

Se comparó el riesgo de presentar un trastorno autoinmune en la cohorte de pacientes infértiles frente a la cohorte de pacientes vasectomizados con un modelo de regresión de riesgos de Cox ajustado por edad, año de evaluación, tabaquismo, obesidad, cantidad de visitas anuales al médico y tiempo de seguimiento. Se estableció la significación estadística en un valor de  $p < 0.05$ .

Se incorporaron 33 077 hombres infértiles, con una edad promedio de 33 años, y 77 693 hombres vasectomizados, con una edad promedio de 35 años. Los trastornos autoinmunes fueron raros, con una incidencia menor del 0.1%, aunque fueron más frecuentes en el grupo de hombres infértiles. Este grupo tuvo mayor riesgo de presentar artritis reumatoidea que los hombres vasectomizados y que el grupo de pacientes emparejados por edad (*hazard ratio* [HR]: 1.56, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.19 a 2.05 y HR: 1.29, IC 95%: 1.02 a 1.62, respectivamente); la psoriasis tuvo un riesgo similar (HR: 1.28, IC 95%: 1.09 a 1.50 al comparar con el grupo de pacientes vasectomizados, y HR: 1.20, IC 95%: 1.04 a 1.37, al comparar con los sujetos emparejados por edad). Se observó un riesgo aún mayor al evaluar los trastornos inmunológicos generales, entre los que figura el lupus eritematoso sistémico, en comparación nuevamente con los mismos grupos (HR: 3.11, IC 95%: 2.00 a 4.86 y HR: 2.12, IC 95%: 1.52 a 2.96, respectivamente).

Se observaron tendencias similares en cuanto al aumento del riesgo de esclerosis múltiple (HR: 1.91, IC 95%: 1.10 a 3.31) y enfermedad de Graves (HR: 1.46, IC 95%: 1.10 a 1.92), al comparar con pacientes vasectomizados, y para la tiroiditis de Hashimoto (HR: 1.60, IC 95%: 1.02 a 2.52).

Se realizó un análisis estratificado de los individuos infértiles mayores o menores de 35 años al momento de la evaluación. En el grupo de menores de 35 años se observó mayor riesgo de aparición de colitis ulcerosa, en comparación con los controles (HR: 1.55, IC 95%: 1.07 a 2.24); no se encontró una asociación en los pacientes mayores de 35 años, aunque este grupo sí tuvo mayor riesgo de psoriasis (HR: 1.38, IC 95%: 1.09 a 1.75).

En este trabajo se encontró mayor riesgo de aparición de ciertas enfermedades autoinmunes en los años posteriores al diagnóstico o la evaluación de infertilidad; estos pacientes tienen mayores probabilidades de presentar artritis reumatoidea, trastornos inmunitarios en general, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y tiroiditis. Además, los hombres más jóvenes de la cohorte tuvieron mayores probabilidades de manifestar colitis ulcerosa. Este estudio podría ser el primero en evaluar el riesgo de estas afecciones en hombres infértiles.

Existe poca información acerca de la asociación entre enfermedades autoinmunes e infertilidad masculina. Algunos autores han postulado mecanismos hormonales dado que, por ejemplo, los pacientes con esclerosis múltiple presentan disminución de la función testicular. Los trastornos inflamatorios intestinales también han sido asociados con producción de

espermatozoides disminuida, aunque su fisiopatología es desconocida.

El mecanismo que vincula a la infertilidad con la enfermedad autoinmune en hombres es desconocido, pero sería de naturaleza compleja. Involucraría disfunciones de los sistemas endocrino, inmunitario y reproductivo. Se ha encontrado una correlación entre la autoinmunidad y los niveles de andrógenos, con lo que el hipogonadismo tendría un papel en la aparición de estas alteraciones. Se demostró, en trabajos previos, que el aporte complementario de testosterona disminuye el declive cognitivo y la atrofia cerebral, pero no afecta el volumen de las lesiones.

Otro mecanismo potencial parece ser la reactividad cruzada de los anticuerpos que afectan a la gonadotropina y sus receptores. La autoinmunidad subclínica impacta en la fertilidad femenina antes de transformarse en autoinmunidad clínica; en pacientes masculinos existiría un mecanismo similar.

Este estudio tuvo algunas limitaciones: fue de carácter observacional y empleó datos de carácter administrativo, con lo que fue imposible conocer variables demográficas y de estilo de vida para cada individuo; por su parte, las tasas de incidencia de las afecciones estudiadas son distintas a las observadas en otras investigaciones.

En conclusión, los datos recolectados en este estudio sugieren que los hombres infértiles tienen mayor riesgo de presentar enfermedades de naturaleza autoinmune en los años posteriores a una evaluación de fertilidad. Si bien es importante resaltar que el riesgo relativo es alto para esta subpoblación, el riesgo en general sigue siendo bajo. Son necesarias más investigaciones que confirmen esta asociación y puedan dilucidar el mecanismo fisiopatológico entre autoinmunidad e infertilidad en los hombres.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/157242](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/157242)

## 8 - Etiología y Tratamiento de la Infertilidad Masculina

Yumura Y, Tsujimura A, Iwamoto T y colaboradores

**Reproductive Medicine and Biology** 17:44-51, 2018

De acuerdo con estudios poblacionales efectuados, la infertilidad masculina, en conjunción con otros factores, determina los problemas de la concepción en el 50% de las parejas. En este sentido, la infertilidad en sus diferentes expresiones afecta a una sexta parte de las parejas, las cuales son incapaces de concebir en un período de un año a pesar de mantener relaciones sexuales sin protección. No obstante, resulta fundamental aplicar un criterio general en el diagnóstico de la disfunción reproductiva masculina, de manera de indagar en las causas de las diferentes alteraciones y el enfoque terapéutico más eficaz. Asimismo, se debe promover un mayor conocimiento respecto de la infertilidad masculina en la sociedad y en la comunidad

médica especializada en problemas reproductivos, ya que, en ciertos países, la incapacidad de concebir se circunscribe, de manera predominante, a alteraciones en la fertilidad femenina (Japón presenta un número limitado de profesionales médicos certificados por la *Japan Society for Reproductive Medicine* [JSRM] en infertilidad masculina [47 especialistas]).

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los factores determinantes de la infertilidad masculina, las estrategias de tratamiento y su eficacia terapéutica.

El estudio evaluó a la población masculina que presentaba infertilidad, la cual fue tratada por urólogos certificados por la JSRM, los que, mediante encuestas, registraron las características de los casos clínicos de individuos japoneses (causas de infertilidad, diagnóstico, porcentaje de intervenciones quirúrgicas y su eficacia terapéutica). Los criterios en la determinación de la eficacia de dichos procedimientos fueron: la obtención de espermatozoides intratesticular y el porcentaje de pacientes capaces de producir el espermatozoides eyaculado, luego de efectuar la extracción testicular de espermatozoides (TESE, por su sigla en inglés) o la reanastomosis del tracto seminal (mediante epididimovasostomía [EVS] o vasovasostomía [VVS]), respectivamente. Si bien no se estableció una duración determinada del intervalo de evaluación, se registró el porcentaje de embarazos en el período posterior a la aplicación de los diversos procedimientos en la población masculina bajo estudio.

De acuerdo con las observaciones efectuadas por urólogos especialistas en infertilidad masculina ( $n = 39$  profesionales), se registró en la población evaluada ( $n = 7268$ ) aumento en la proporción de individuos con problemas de disfunción sexual (13.5%) y disminución en la de aquellos con obstrucción del tracto seminal (3.9%), respecto de datos recogidos por una encuesta previa, realizada en 1997. En particular, la disfunción sexual se puso de manifiesto en la incidencia de trastorno eyaculatorio (7.4%) y disfunción eréctil (6.1%), mientras que la obstrucción en el tracto seminal se produjo a causa de la ausencia congénita de los conductos deferentes (0.5%), por haber experimentado epididimitis (0.7%), presentar lesiones de diversa índole (1.2%) o debido a la práctica de vasectomía (0.7%) o de herniorrafia inguinal (0.6%). Por otra parte, las anomalías testiculares más frecuentes fueron idiopáticas (42.1%) o la presencia de varicocele (30.2%), que afectaron a un porcentaje significativo de la población estudiada, si se considera que otras alteraciones conducentes a la infertilidad masculina se presentaron con una incidencia del 0.2% al 1.8%. Entre ellas, cabe mencionar, en orden ascendente, testículos no descendidos, lesiones causadas por el uso de fármacos antineoplásicos y otras drogas, hipogonadismo hipogonadotrópico y alteraciones cromosómicas o genéticas (microdelección del factor de azoospermia y síndrome de Klinefelter, entre otras). Asimismo, es importante destacar la alta incidencia de anomalías en el contenido de espermatozoides en el espermatozoides y su calidad, en la población evaluada ( $n = 6551$ ). En este sentido, el 43.7% de los pacientes presentó astenospermia, con reducción en la movilidad

registrada > 60%; el 58.3% manifestó oligospermia o una concentración de espermatozoides en el semen <  $15 \times 10^6$  ml; en ciertos casos, se registraron cuadros graves de oligozoospermia (concentración <  $5 \times 10^6$  ml), y en el 17.8% se detectó azoospermia.

Con respecto a las intervenciones quirúrgicas, los diferentes tipos de cirugía para corregir el varicocele superior a cuadros de grado 2, fueron las de mayor aplicación (del total de 2394 cirugías anuales, 1388 constituyeron varicocelectomías: ligadura alta por laparoscopia [5.9%], ligadura alta abierta [7.8%] o ligadura baja de la vena espermática [86.6%]). Mediante la aplicación de dicho procedimiento se logró revertir la infertilidad en más del 70% de los pacientes, de acuerdo con las características de las muestras de semen evaluadas en el período posterior a la cirugía. Asimismo, se registraron 316 embarazos.

Con respecto a la extracción de espermatozoides, 695 y 231 pacientes se sometieron a la TESE facilitada por la microdissección del tejido testicular (micro-TESE) o la TESE convencional (C-TESE), respectivamente. En este sentido, se obtuvo espermatozoides de un mayor porcentaje de pacientes en los que se practicó la C-TESE (98.3%), respecto de aquellos en los que se efectuó micro-TESE (34%). En concordancia, el porcentaje de embarazos fue mayor en el primer grupo que en el segundo (56.2% y 11.8%, respectivamente). Por otra parte, la VVS presentó mayor eficacia en revertir la infertilidad (81.8% [ $n$  total = 44 pacientes]) respecto de la EVS (61.6% [ $n$  total = 36 individuos]), lo que se corroboró con la aplicación de la C-TESE (se registraron 21 embarazos en total luego de la realización de VVS o EVS).

De acuerdo con las observaciones efectuadas en el estudio de pacientes japoneses que presentaban infertilidad, se comprobó un alto porcentaje de oligozoospermia y de astenospermia (58.3% y 43.7%, respectivamente). Dichas observaciones no pueden ser comparadas con la información recogida en la encuesta efectuada a los especialistas en 1997, debido al cambio en el umbral de referencia para la determinación de estas anomalías, puesto que, el criterio previo respecto del utilizado en el presente estudio establecía valores <  $20 \times 10^6$ /ml, en contraste con <  $15 \times 10^6$ /ml, así como porcentajes < 50% en comparación con porcentajes < 40%, en la detección de oligospermia o astenospermia, respectivamente. No obstante, es importante mencionar que la postergación de la paternidad a edades más avanzadas contribuye a la disminución de la calidad del espermatozoides. Por otra parte, el porcentaje de azoospermia (18.7%) se aproximó a lo establecido por estudios previos (del 2% al 15% de individuos con infertilidad). Cabe destacar que la incapacidad de concebir se debió, de manera predominante, a factores testiculares idiopáticos (42.1%) y, por ende, fueron controlados mediante la terapia hormonal tradicional. Este porcentaje concuerda con las cifras obtenidas en estudios previos, en los que se registró una incidencia de infertilidad de etiología desconocida del 40% o 50%, aproximadamente. Por otra parte, el varicocele afectó al 30.2% de la

población evaluada, porcentaje cercano al establecido en análisis previos (32.3%). Si bien se desconocen los procesos subyacentes a la infertilidad provocada por la presencia de varicocele, mediante la aplicación de la varicolectomía es posible revertir la incapacidad de concebir (eficacia > 70% [aumento en la concentración y la calidad de espermatozoides]). Asimismo, los menores porcentajes en la obtención de esperma mediante micro-TESE (34%), respecto de estudios previos y de lo observado por medio de la aplicación de la C-TESE, podrían explicarse por la existencia de azoospermia no obstructiva. No obstante, es necesario efectuar análisis adicionales destinados a determinar las alteraciones que inciden en los porcentajes observados. Es importante destacar la eficacia significativa de los procedimientos de reanastomosis, VVS y EVS, que permitieron contrarrestar la infertilidad en el 81.8% y 61.1% de los pacientes, respectivamente; dichas observaciones son congruentes con lo registrado luego de practicar reanastomosis del tracto seminal en pacientes con azoospermia obstructiva. Por otra parte, si bien la proporción de pacientes con disfunción sexual (trastorno eyaculatorio y disfunción eréctil) fue mayor en el presente estudio (13.5%) que lo registrado en la encuesta efectuada en 1997, se deben realizar estudios adicionales que contemplen los pacientes afectados por otros trastornos causantes de disfunción.

Los profesionales médicos especialistas en infertilidad masculina en Japón registraron un aumento en la incidencia de la incapacidad de concebir en las últimas dos décadas. Sin embargo, los procedimientos quirúrgicos que contrarrestan con eficacia este cuadro permiten revertirlo en un alto porcentaje de casos. Para ello, resulta fundamental lograr mayor acceso de los pacientes que presentan infertilidad a la atención médica especializada de calidad.

 Información adicional en [www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/157244](http://www.siiicsalud.com/dato/resiic.php/157244)

## 9 - Efectos del Factor Masculino en la Fertilización *In Vitro* con Análisis Genético antes de la Implantación

*Mazzilli R, Cimadomo D, Ubaldi F y colaboradores*

**Fertility and Sterility** 108(6):961-972, 2017

Muchos pacientes varones que antes no eran candidatos para procedimientos de fertilización *in vitro* (FIV) debido a oligoastenoteratozoospermia (OATS) o azoospermia, actualmente pueden ser tratados con tecnologías de reproducción asistida (TRA).

Mediante nuevas técnicas moleculares y la capacidad de llevar a cabo diagnóstico genético antes de la implantación (DGAI) puede evitarse la transmisión de defectos genéticos y cromosómicos por parte del padre. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que la mayor edad materna incrementa la tasa de aneuploidía y disminuye la tasa de éxito de la FIV.

No existe consenso internacional sobre la indicación de DGAI. Según algunos autores, debería llevarse a cabo en los casos de edad materna avanzada (mayor de 37 años), fallas repetidas de la implantación, pérdidas recurrentes del embarazo y factor masculino grave. No obstante, no existe un consenso sobre su necesidad en los casos de factor masculino grave (incluyendo azoospermia, OATS, espermatozoides macrocefálicos, síndrome de Klinefelter, microdeleciones del cromosoma Y y alteraciones de la calidad del semen de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de Salud). No hay datos concordantes sobre el impacto del factor masculino sobre el éxito de la FIV y de la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI, por su sigla en inglés), y no está definida la edad paterna avanzada para indicación de DGAI.

Algunos factores del estilo de vida también pueden causar alteraciones de la fertilidad, tales como el tabaquismo, el consumo de alcohol o drogas, y el uso no controlado de anabólicos. Sin embargo, no se conoce el impacto de estos factores sobre el éxito de la ICSI. Tampoco se conoce la influencia del índice de masa corporal (IMC) sobre estos resultados, aunque puede reducir la cantidad y motilidad de los espermatozoides.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto del factor masculino, en cuanto a parámetros del esperma, edad, IMC y tabaquismo, sobre el resultado de las TRA.

Se llevó a cabo un estudio de cohorte observacional. Se evaluaron 1219 ciclos consecutivos de ICSI en 1090 parejas que consultaron a un centro de la ciudad de Roma entre abril de 2013 y diciembre de 2015. A todas se les realizó DGAI para la detección de aneuploidías con técnica de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCRc). Se dividieron a las parejas según las características de los hombres en 5 grupos: con esperma normal (43.3%), con factor masculino moderado (34.5%), con OATS (15.4%), con azoospermia obstructiva (2.8%) y con azoospermia no obstructiva (4.0%). En todos se llevó a cabo un estudio genético. Se excluyeron a los casos con factor femenino grave, con alteraciones cromosómicas, y los casos de azoospermia no obstructiva en los cuales no se practicó extracción testicular de esperma.

En los casos de azoospermia obstructiva, las muestras de esperma se recolectaron de manera directa del testículo por punción o cirugía, y en el resto mediante masturbación luego de 3 a 5 días de abstinencia. En las mujeres se llevó a cabo estimulación folicular antes de la obtención de los ovocitos, y la inseminación se realizó con procedimientos estandarizados. Entre las 120 y 168 horas posteriores se obtuvieron muestras de trofoblasto para el DGAI y determinación de aneuploidías con PCRc. La presencia de embarazo se definió como la presencia de dos valores consecutivos crecientes de gonadotropina coriónica humana (hCG) con valores mayores que 50 mIU/ml. El embarazo clínico se determinó con la presencia de un saco gestacional a las 7 semanas por ecografía. El aborto espontáneo se definió como la pérdida sin causa del embarazo, entre las semanas 7 y 20. Finalmente, los resultados

perinatales se establecieron sobre la base del peso gestacional y la edad al nacer.

Para el análisis estadístico, las variables continuas se presentaron como medias  $\pm$  desviación estándar y rangos, mientras que las cuantitativas como porcentajes e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las comparaciones se llevaron a cabo con la prueba de la *t* y con la prueba exacta de Fisher, respectivamente. También se realizó un análisis de regresión logística para evaluar los confundidores potenciales. Se estableció como estadísticamente significativo un valor de *p* menor que 0.05.

No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a duración de la infertilidad, número de embarazos previamente perdidos, número de fallas de FIV, niveles de hormonas femeninas, edad de los varones e IMC. La edad femenina fue menor en los grupos de OATS, azoospermia obstructiva o no obstructiva, en comparación con los normales.

Se inseminaron en total 9042 ovocitos, con mayor cantidad de ovocitos recolectados para los pacientes que no presentaron esperma normal. Se obtuvieron en total 6627 ovocitos fertilizados, y solo el grupo de OATS mostró un número mayor de cigotos en comparación con los normales. No hubo diferencias con respecto a la cantidad de blastocitos obtenidos en los 5 grupos. La tasa de blastocitos por ovocito inseminado fue menor en los casos de OATS y azoospermia. No se encontraron diferencias en las morfologías de los blastocitos. El número de blastocitos euploides fue igual en todos los grupos.

La tasa de ciclos sin inseminación de ovocitos fue mayor en los casos de azoospermia, en comparación con los normales, pero mayor en los casos de OATS. Esto podría deberse a la menor edad de las mujeres en los casos de factor masculino grave, lo cual podría haber contrabalanceado el pronóstico. Sin embargo, al realizar un análisis dividiendo a la edad materna en quintiles, los resultados generales fueron similares.

El 98.6% de las transferencias embrionarias llevadas a cabo fueron únicas, y las tasas fueron similares entre los 5 grupos. La tasa de embarazo por transferencia de embriones fue del 53.2% para los normales, 50.7% para los factores masculinos moderados, 54.3% para las OATS, 37% para las azoospermias obstructivas y 34.8% para las azoospermias no obstructivas. No existieron diferencias significativas en cuanto a las pérdidas de embarazo. Tampoco se encontraron diferencias con respecto a la cantidad de nacimientos vivos por transferencia de embriones. Los resultados perinatales entre los nacidos vivos fueron similares en todos los grupos.

El único confundidor detectado al llevar a cabo un análisis de regresión logística fue el factor femenino.

Es poco lo que se conoce sobre la influencia del factor masculino sobre los resultados de la FIV y la tasa de aneuploidía. En este estudio hubo diferencias significativas en cuanto a los resultados de la ICSI al comparar a los hombres con espermatozoides normales con los que presentaron azoospermia u OATS. Las tasas de fertilización fueron menores en los casos de

azoospermia no obstructiva; esto puede deberse a que los espermatozoides testiculares son menos maduros, ya que el proceso de maduración se completa en el epidídimo.

La presencia de un factor masculino grave no predijo la aparición de aneuploidía de los blastocitos en este estudio. Una razón posible es la capacidad de los ovocitos de abortar el desarrollo embriogénico en presencia de aneuploidía provocada por el factor masculino. En otros trabajos se asoció la presencia de un factor masculino grave con mayor tasa de aneuploidía, pero en embriones tempranos y con técnicas de evaluación de solo 9 cromosomas.

La cantidad de nacidos vivos fue similar en todos los grupos de estudio, excepto al comparar a los sujetos con azoospermia no obstructiva con los normales. Esto es concordante con otros informes de menor fertilidad en los sujetos con este cuadro clínico. Sin embargo, entre los nacidos vivos no se hallaron diferencias en cuanto a la edad gestacional o el peso al nacer. En otros estudios, los resultados obstétricos fueron peores, pero esto puede haberse debido a la mayor tasa de embarazos múltiples, que afectan de manera independiente esos resultados. La tasa general de malformaciones congénitas (2.1%) fue similar a la informada en embarazos espontáneos. Los resultados analizados según la edad materna o paterna fueron, en todos los casos, similares. Tampoco se encontraron modificaciones de acuerdo con el IMC o el tabaquismo de los padres.

El factor masculino se relaciona con menor tasa de éxito de la ICSI. Debido a esto, se recomienda mejorar la producción de esperma antes de la ICSI, por medio del tratamiento etiológico correspondiente. En caso de edad materna avanzada, se recomienda aumentar la cantidad de ovocitos obtenidos para mejorar la producción de blastocitos.

Algunas limitaciones de este estudio se deben a su carácter retrospectivo y por el tamaño muestral pequeño. Podría ser necesario llevar a cabo investigaciones más grandes con el fin de tener el poder suficiente para evaluar los efectos clínicos de la azoospermia.

En conclusión, el factor masculino grave afecta la tasa de fertilización y el potencial de desarrollo. Sin embargo, la tasa de euploidía y el potencial de implantación fueron independientes de la calidad del esperma. Si esto se confirma con otros estudios, el factor masculino grave no debería considerarse como indicación para el DGAI.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157288](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157288)

 + Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



# 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	Señale la opción correcta sobre la radioterapia adyuvante posterior a la prostatectomía radical:	A) Puede disminuir las recurrencias. B) Puede disminuir la mortalidad. C) No es útil en pacientes que recibieron radioterapia con anterioridad. D) Solo es útil en pacientes con antecedente de respuesta a la radioterapia. E) A y B son correctas.
2	¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto de las pruebas en el punto de atención (POCT) para la detección de <i>Chlamydia trachomatis</i> , aplicadas en muestras de orina e hisopados vaginales o cervicales, es correcta?	A) Su especificidad es alta. B) La sensibilidad en la detección de <i>C. trachomatis</i> en hisopados vaginales es subóptima. C) La prueba de amplificación de ácido nucleico presenta especificidad y sensibilidad elevadas. D) El inmunoensayo de flujo lateral que utiliza nanopartículas fluorescentes presenta porcentajes equivalentes a los obtenidos mediante la aplicación de la prueba Xpert CT/NG. E) Todas las respuestas son correctas.
3	¿En qué pacientes puede observarse disfunción eréctil?	A) Solo en los que presentan enfermedades arteriales. B) En todos los pacientes como parte del envejecimiento normal. C) Solo en pacientes con factores de riesgo tales como diabetes e hipertensión arterial. D) Solo en pacientes con disminución de la concentración de testosterona. E) No existe una relación clara entre la disfunción eréctil y la edad.
4	Según las normas vigentes ¿cuál es el método recomendado para la detección de metástasis óseas?	A) Tomografía computarizada por emisión de positrones. B) Centellograma óseo con tecnecio 99 metaestable. C) Resonancia magnética nuclear. D) Tomografía computarizada. E) Radiografía.
5	Señale el enunciado correcto en relación con las modalidades terapéuticas en los pacientes con cáncer de próstata localizado:	A) La información disponible a partir de ensayos clínicos no es firme en relación con la superioridad de la cirugía o la radioterapia. B) Existen beneficios a favor de la prostatectomía radical, respecto de la radioterapia, en términos de la supervivencia. C) A corto plazo, las complicaciones urinarias y sobre la función sexual son más importantes con la cirugía. D) Las dos formas de tratamiento afectan considerablemente la calidad de vida. E) Todos los enunciados son correctos.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A y B son correctas.	La radioterapia puede emplearse como tratamiento adyuvante con el fin de disminuir los índices de recurrencia bioquímica y mortalidad, aun en pacientes que recibieron radioterapia con anterioridad.	E
2	Todas las respuestas son correctas.	Las POCT aplicadas en muestras de orina e hisopados vaginales o cervicales, presentan una especificidad alta, pero la sensibilidad en la detección de <i>C. trachomatis</i> en hisopados vaginales es subóptima. La prueba de amplificación de ácido nucleico presenta especificidad y sensibilidad elevadas, con porcentajes equivalentes a los obtenidos mediante el uso del inmunoensayo de flujo lateral que utiliza nanopartículas fluorescentes.	E
3	En todos los pacientes como parte del envejecimiento normal.	La disfunción eréctil aumenta su prevalencia con la edad, de manera independiente de cualquier comorbilidad, por lo que puede ser considerada como parte del proceso de envejecimiento normal. Sin embargo, existen estudios que demuestran que los adultos mayores son sexualmente activos durante toda su vida, a pesar de que los más jóvenes presentan más deseo sexual, actividad sexual y erecciones espontáneas. La disfunción eréctil puede incrementarse aun más en presencia de cuadros tales como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, depresión, síndromes urinarios, diabetes, hiperlipidemia y obesidad.	B
4	Centellograma óseo con tecnecio 99 metaestable.	Las normas vigentes recomiendan la realización del centellograma óseo con tecnecio 99 metaestable para la detección de metástasis óseas, por su amplia disponibilidad en comparación con las técnicas de diagnóstico por imágenes más avanzadas como la resonancia magnética, aunque su precisión es escasa.	B
5	Todos los enunciados son correctos.	Por el momento, la información disponible no es suficiente para establecer recomendaciones firmes en términos del abordaje terapéutico óptimo para los pacientes con cáncer de próstata localizado. Los beneficios y riesgos deben ser evaluados en cada paciente en particular.	E

**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  $\leq 30$  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 hemodiálisis, pacientes con insuficiencia hepática grave, pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4. **ADVERTENCIAS.** 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  $\leq 30$  ml/min.), insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bifosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis, neuropatía autonómica. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurogénica. Interacciones farmacológicas: Inhibidores potentes del citocromo P450 3A4: ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, 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](http://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  $\geq 180$  mm Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$  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  $\geq 160$  mm Hg o presión arterial diastólica  $\geq 100$  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 inhibición inhibitoria de mirabegron sobre CYP2D6 es moderada. Tener precaución con la administración concomitante con tioridazina, flecainida, propafenona, imipramina, desipramina. Efecto sobre transportadores: inhibidor débil de P-gp. Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Embarazo: debido al limitado uso de mirabegron en embarazadas, no se recomienda utilizar Myrbetric® durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Lactancia: Mirabegron no debe administrarse durante la lactancia. Fertilidad: No se ha establecido el efecto de mirabegron sobre la fertilidad humana. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: nula o insignificante. **REACCIONES ADVERSAS:** Pacientes: Infección del tracto urinario, taquicardia. Frecuentes observadas durante la experiencia post comercialización: náuseas, estreñimiento, diarrea, cefalea, mareo. Poco frecuentes: infección vaginal, cistitis, palpitación, fibrilación auricular, dispepsia, gastritis, urticaria, erupción macular, erupción papular, prurito, hinchazón de las articulaciones, prurito vulvovaginal, aumento de la presión arterial, aumento niveles GGT, AST y ALT. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://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 sienten o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido. **PRECAUCIONES:** Antes de iniciar el tratamiento con OMNIC OCAS® se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, la determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. No ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de  $< 10$  ml/min) por lo que deberá utilizarse con precaución. Interacciones farmacológicas: cimetidina, furosemida, diclofenac, warfarina y antagonistas de receptores adrenérgicos alfa. Embarazo y Lactancia: OMNIC OCAS® está destinado a pacientes masculinos únicamente. Efectos sobre la capacidad de conducir maquinarias: No se disponen de datos respecto a si OMNIC OCAS® afecta de manera adversa la capacidad para conducir u operar maquinarias. Sin embargo, en este aspecto, los pacientes deben estar concientes de que pueden sufrir mareos. **REACCIONES ADVERSAS:** Cardíacas: palpitaciones. Gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos. Generales: astenia. Sistema nervioso: mareo, cefalea, síncope. Genitales: alteraciones de la eyaculación, priapismo. Respiratorias: rinitis. Piel y tejido subcutáneo: exantema, prurito, urticaria, angioedema. Vasculares: hipotensión postural. 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](http://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 succinato 6 mg – Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg. Excipientes: c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Grupo farmacoterapéutico: antagonistas del receptor adrenérgico alfa. Código ATC: G04CA53. **INDICACIONES:** Tratamiento de los síntomas de almacenamiento moderados a graves (urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional) y los síntomas de incontinencia asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB). **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Varones adultos, incluidos adultos mayores. Un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg) una vez al día por vía oral con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg). El comprimido debe tragarse entero, intacto, sin morder ni masticar. No triture el comprimido. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Pacientes en tratamiento con hemodiálisis. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Pacientes con insuficiencia renal grave que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) 3A4, p. ej., ketoconazol. Pacientes con insuficiencia hepática moderada que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 p. ej., ketoconazol. Pacientes con trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes que presentan riesgo de estas patologías. Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Usar con precaución en: Insuficiencia renal grave. Riesgo de retención urinaria. Trastornos obstructivos gastrointestinales. Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida. Hernia de hiato/reflujo gastroesofágico o que estén recibiendo simultáneamente medicamentos (como los 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" (IFIS) (una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas y glaucoma en algunos pacientes que habían recibido o recibían tratamiento con clorhidrato de tamsulosina. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía. Por lo tanto, no se recomienda iniciar la terapia con Vesomni® en pacientes que tienen programado realizarse una cirugía de cataratas o glaucoma. Vesomni® debe usarse con precaución en combinación con inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 y no debe usarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, p. ej., ketoconazol, en pacientes que tienen un fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que reciben inhibidores potentes del CYP2D6, p. ej., paroxetina. Interacciones farmacológicas: La medicación concomitante con cualquier especialidad farmacéutica, con propiedades anticolinérgicas, puede provocar efectos terapéuticos más pronunciados y efectos no deseados. Antes de comenzar cualquier terapia con agentes anticolinérgicos, debe haber un intervalo de aproximadamente una semana desde la suspensión del tratamiento con Vesomni®. Interacciones con inhibidores del CYP3A4 y el CYP2D6: Usar con precaución con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir, nelfinavir e itraconazol. Vesomni® no debe administrarse, junto con inhibidores potentes del CYP3A4, a pacientes con fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que ya reciben inhibidores potentes del CYP2D6. Vesomni® debe usarse con precaución cuando se combina con inhibidores moderados del CYP3A4 como verapamillo. 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 metoprolol y cisaprida. Tamsulosina: la administración simultánea de otros antagonistas de receptores adrenérgicos alfa1 podría producir efectos hipotensores. El diclofenac y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea con furosemida causa un descenso de las concentraciones plasmáticas de la tamsulosina. Fertilidad: No se ha determinado el efecto de Vesomni® sobre la fertilidad. Los estudios en animales con solifenacina o tamsulosina no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario inicial. Embarazo y lactancia: El uso de Vesomni® no está indicado en mujeres. Efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareos, visión borrosa, fatiga y, en casos poco comunes, somnolencia, que pueden afectar de manera negativa la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. **REACCIONES ADVERSAS:** Vesomni® puede causar efectos anticolinérgicos indeseables generalmente de gravedad leve a moderada. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos llevados a cabo para el desarrollo de Vesomni® fueron: boca seca, 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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2018



## NUEVA COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON STUI/HPB

- Reduce los síntomas de urgencia y frecuencia medidos por TUF<sup>1</sup>
- Mejora significativamente el IPSS comparado con placebo<sup>1</sup>
- Buena tolerabilidad y baja tasa de abandono<sup>1, 2</sup>
- Incidencia de RUA similar a placebo<sup>1</sup>
- Mejora el sueño y la calidad de vida<sup>1</sup>
- Cómoda posología: 1 comprimido por día<sup>3</sup>
- 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 enero 2018.

STUI: Síntomas de Tracto Urinario Inferior / HPB: Hiperplasia Prostática Benigna / TUF<sup>1</sup>: Score Total de Urgencia y Frecuencia / IPSS: Score Internacional de Síntomas Prostáticos / RUA: Retención Urinaria Aguda.

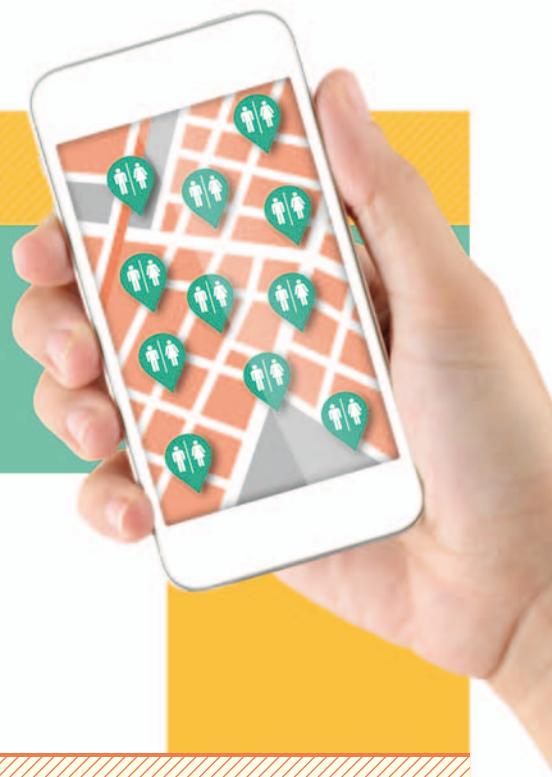
Siguiendo pautas internacionales, Vesomni® se encuentra adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

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

Para más información sobre VESOMNI® visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

Un enfoque  
diferente para la  
Vejiga Hiperactiva

# Myrbetric<sup>®</sup> mirabegron 25 / 50 mg



El primer y único agonista  $\beta 3$  adrenérgico  
aprobado por EMA y FDA<sup>(\*)</sup>

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



Para más información sobre MYRBETRIC<sup>®</sup> visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

**Referencias:** 1. Prospecto Myrbetric. Gador S.A. Fecha de última revisión junio 2017. 2. Chapple CR et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability - Neurourol Urodyn 2014; 33 (1): 17-30. 3. Khullar V et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta 3$  - adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol. 2013; 63 (2): 283 - 95.

(\*) Al mes de abril 2018

Siguiendo pautas internacionales, Myrbetric<sup>®</sup> 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](mailto:farmacovigilancia@gador.com)) o al (011) 48589000 - interno 229 - 0800-220-2273 (CARE)



PRESENTACIONES  
25 / 50 mg

Por 30 comprimidos  
de liberación  
prolongada

ÚNICO  
en Argentina\*