

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 - El potencial fértil del hombre disminuye con su edad, así como con la obesidad, el consumo de alcohol y el tabaquismo
Mónica Hebe Vázquez-Levin, SIIC..... 4

Informes seleccionados
Reseñas seleccionadas

1 - Actualización sobre las Terapias Sistémicas del Cáncer de Próstata: El Tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico en la Era de la Oncología de Precisión
Nuhn P, De Bono J, Antonarakis E y col.
European Urology 75(1):88-99, Ene 2019 7

2 - Síndrome de Dolor Pelviano Crónico Urológico: Revelaciones de la Red de Investigación MAPP
Clemens J, Mullins C, Landis J y col.
Nature Reviews. Urology 16(3):187-200, Mar 2019 9

3- Ampliación de la Aplicabilidad de la Cirugía Preservadora de Nefronas: ¿Es Momento de un Cambio de Paradigmas?
Veccia A, Guruli G, Derweesh I, Autorino R
BJU International 123(5):746-748, May 2019 12

4 - Cirugía para Prolapso Vaginal Anterior: Reparación por Sutura
Amin K, Lee U
Urologic Clinics of North America 46(1):61-70, Feb 2019 13

5 - Utilización de Agentes Antiinfecciosos como Profilaxis de las Infecciones Recurrentes del Tracto Urinario en Mujeres Sanas no Embarazadas: Metanálisis en Red
Nalliah S, Fong J, Thor A, Lim O
Indian Journal of Urology 35(2):147-155, Abr 2019 15

6 - Percepciones Actuales sobre el Papilomavirus Humano y el Cáncer de Pene: Perspectivas de un Estudio Nacional
Zavaski M, Hanske J, Meyer C y col.
Canadian Urological Association Journal 13(2):32-37, Feb 2019 17

Novedades seleccionadas

7 - Clomipramina a Demanda para el Tratamiento de la Eyaculación Precoz
Choi J, Kang S, Kim S y col.
The Journal of Urology 201(1):147-152, Ene 2019 20

8 - Opciones para el Tratamiento de los Pacientes con Cistitis Hemorrágica por Radiación
Goucher G, Saad F, Lukka H, Kapoor A
Canadian Urological Association Journal 13(2):15-23, Feb 2019 21

9 - Conversión de Márgenes Tumorales Positivos en Negativos y Evolución en Pacientes Sometidos a Prostatectomía Radical por Cáncer de Próstata
Pak S, Park S, Ahn H y col.
BJU International 123(5):811-817, May 2019 23

10 - Relación entre la Duración de los Síntomas en los Pacientes con Síndrome de Dolor Pelviano Crónico Urológico y otras Manifestaciones Clínicas
Rodríguez L, Stephens A, Naliboff B y col.
Urology 124:14-22, Feb 2019 25

Contacto directo 27

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 28

Gador en Urología

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

Dos terapias disponibles para síntomas vesicales o de almacenamiento.

Vesicare®
Solifenacina 5/10 mg

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

Myrbetric®
mirabegron 25 / 50 mg

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

Monoterapia efectiva para síntomas prostáticos o de vaciado³

Omnice Ocas®
Tamsulosina 0,4 mg

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

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

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

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

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

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

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

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

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

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



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

Comité de expertos

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

Corresponsales

Achim Elert
Marburg, Alemania
Albany Braz
São Paulo, Brasil
Alex Vermeulen
Gante, Bélgica
Arnulf Stenzl
Innsbruck, Austria
Daniele Porru
Pavía, Italia
Estela M. del Luján Cardoso
Buenos Aires, Argentina
Fábio 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, EE.UU.
Petros Perimenis
Patras, Grecia
Phei Lang Chang
Taipei, Taiwán
Sava V. Perovic
Belgrado, Yugoslavia
William Buckett
Montreal, Canadá

Fuentes científicas

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

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

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

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores.

SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - El potencial fértil del hombre disminuye con su edad, así como con la obesidad, el consumo de alcohol y el tabaquismo

The fertile potential of man decreases with age, as well as with obesity, alcohol consumption and smoking

Mónica Hebe Vázquez-Levin

Doctora en Ciencias Químicas, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME); Investigadora Principal, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina (CONICET)-Fundación IBYME (FIBYME), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Durante las últimas décadas se ha informado que la edad paterna ha aumentado.¹⁻⁴ Muchos hombres posponen la paternidad para obtener mayor educación universitaria y alcanzar una estabilidad económica antes de ser padres, o la logran en segundos matrimonios.⁵⁻⁹ En la literatura, hace muchos años se estableció el efecto negativo de la edad sobre la fertilidad femenina.¹⁰ En relación con el varón, hay estudios que sugieren la caída de la fertilidad con la edad.¹¹⁻¹³ Sin embargo, aún hay controversias sobre el efecto de la edad del varón en la calidad seminal,¹⁴⁻¹⁹ que es una medida de su potencial fértil. Estas discrepancias pueden estar asociadas con el muestreo de pacientes estudiados y las metodologías empleadas en la evaluación del semen. Algunos informes describen, además, el efecto negativo de la obesidad,²⁰⁻²² el consumo de alcohol^{23,24} y el tabaquismo²⁴⁻²⁶ sobre la calidad seminal, si bien no son concluyentes y no evalúan su impacto sobre el hombre añoso. El trabajo de Verón y colaboradores describe el resultado de un estudio transversal, a simple ciego, realizado sobre 11 706 hombres (35.9 ± 6.3 años; intervalo: 18-76 años) en el que se evaluó el impacto de la edad sobre los parámetros de rutina del semen y parámetros cinemáticos determinados con un sistema computarizado (CASA [Computer Assisted Sperm Analysis] ISAS v1; Proiser R&D, Valencia, España) siguiendo los lineamientos de la Organización Mundial de Salud (quinta versión).²⁷ Todos los análisis seminales fueron realizados por los mismos operadores del Laboratorio de Andrología y Reproducción (LAR, Córdoba, Argentina), con el mismo equipamiento y los mismos procedimientos sujetos a estándares estrictos de calidad. Como resultado se encontró una asociación negativa entre la edad y el volumen seminal (p. ej., a mayor edad menor volumen seminal), el recuento, la motilidad (porcentaje de espermatozoides móviles, recuento total de

espermatozoides móviles y recuento de espermatozoides móviles normales), la vitalidad y la respuesta al choque osmótico espermático; así como con varios parámetros cinemáticos (velocidad lineal [VSL], velocidad curvilínea [VCL], velocidad promedio [VAP], frecuencia de batido [BCF], amplitud del desplazamiento lateral de la cabeza [ALH], desplazamiento angular medio [MAD]). El establecimiento de la edad de 40 años como valor "de corte" para separar los casos en dos grupos permitió identificar una disminución en la mayoría de los parámetros antes mencionados en la población de 40 o más años. También se observó un aumento en los porcentajes de anormalidad del volumen seminal, la motilidad y la vitalidad espermática, y la respuesta al choque osmótico en el grupo de mayor edad. El análisis realizado sobre un subgrupo de individuos sin afecciones clínicas y con estilo de vida saludable, reveló una disminución de volumen seminal, motilidad, vitalidad y morfología espermática con la edad. Estos resultados llevaron a estudiar la contribución de la obesidad, el consumo de alcohol y el tabaquismo sobre las diferencias observadas.

En casos de hombres de por lo menos 40 años y obesos (índice de masa corporal igual o mayor de 30 kg/m²) se observó una disminución en el volumen seminal, la concentración, el recuento, la motilidad, la morfología espermática y los parámetros cinemáticos VCL, VAP y ALH. También mostraron tasas de anormalidad aumentadas para el volumen seminal, la concentración, el recuento, la motilidad, la vitalidad y la morfología espermáticas.

El estudio del efecto del consumo de alcohol (al menos un vaso diario) reveló una tasa de vitalidad anormal. El análisis del impacto del tabaquismo (al menos un atado de cigarrillos diarios) encontró un aumento de las tasas de anormalidad en la concentración y el recuento espermáticos. Además del impacto negativo que se ha informado so-

bre la fertilidad, varios estudios han relacionado la edad paterna avanzada con mayores riesgos de enfermedades en los hijos, como anomalías congénitas, alteraciones en las capacidades neurocognitivas en la infancia, autismo, esquizofrenia, trastorno bipolar, cáncer infantil, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de mama y aumento de la longitud del telómero.²⁸ Un análisis de mutaciones en todo el genoma reveló el impacto dominante del aumento de la edad paterna sobre las mutaciones *de novo* en el niño, estimado en dos mutaciones por año.²⁹ Específicamente en lo que respecta a hijos de padres de más de 40 años, se ha descrito mayor riesgo de cáncer de mama, leucemia infantil y tumores del sistema nervioso central.^{30,31} También hubo informes que aconsejan limitar la edad de los donantes de esperma a 40 años.³² La presencia de alteraciones en marcas epigenéticas sería responsable de estos problemas.^{33,34}

En conclusión, el estudio de Verón y colaboradores ha identificado una disminución en parámetros seminales evaluados en el análisis de rutina y en la determinación computarizada de la cinemática espermática a mayor edad del hombre. En particular, los varones de al menos 40 años mostraron una disminución de la calidad espermática, fenómeno que se vio empeorado por la obesidad y el tabaquismo, y en menor medida por el consumo de alcohol. Estas alteraciones justificarían la fertilidad disminuida en hombres de edad avanzada y podrían reflejar alteraciones en la espermatogénesis, conducentes a las enfermedades identificadas en la descendencia. Estos hallazgos contribuirán a la planificación de la paternidad, así como al desarrollo de investigaciones que permitan identificar marcadores que anticipen la detección de alteraciones que conducirían a las alteraciones mencionadas.

La autora no manifiesta conflictos de interés.

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

Lista de abreviaturas y siglas

CASA, *Computer Assisted Sperm Analysis*; LAR, Laboratorio de Andrología y Reproducción; VSL, velocidad lineal; VCL, velocidad curvilínea; VAP, velocidad promedio; BCF, frecuencia de batido; ALH, amplitud del desplazamiento lateral de la cabeza; MAD, desplazamiento angular medio.

Cómo citar este artículo

Vázquez-Levin MH. El potencial fértil del hombre disminuye con su edad, así como con la obesidad, el consumo de alcohol y el tabaquismo. *Trabajos Distinguidos Urología* 8(6):4-6, Jun 2019.

How to cite this article

Vázquez-Levin MH. The fertile potential of man decreases with age, as well as with obesity, alcohol consumption and smoking. *Trabajos Distinguidos Urología* 8(6):4-6, Jun 2019.

Autoevaluación del artículo

La capacidad fértil del hombre disminuye con la edad y ciertos hábitos de vida.

¿Cuáles son los factores que afectan negativamente el potencial fértil de los hombres?

A, La edad, a partir de los 40 años; B, El consumo de alcohol; C, El consumo de tabaco; D, La obesidad; E, Todos ellos.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/159923

Conexiones temáticas

Los informes de Trabajos Distinguidos se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



Bibliografía

1. Lutz W. Fertility rates and future population trends: Will Europe's birth rate recover or continue to decline? *Int J Androl* 29:25-33, 2006.
2. Belloc S, Hazout A, Zini A, Merviel P, Cabry R, Chahine H, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas* 78:22-29, 2014.
3. Statistics Denmark. Average age of women given birth and new fathers by age and time. Disponible en: <https://www.statistikbanken.dk/statbank5a/>

4. Office for National Statistics. Births by parent's characteristics in England and Wales: 2015. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/livebirths/bulletins/birthsbyparentscharacteristicsinenglandandwales/2015>. Consultado: 21 de septiembre de 2017.
5. Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update* 10:327-339, 2004.

6. Van Rooode T, Sharples K, Dickson N, Paul C. Life-course relationship between socioeconomic circumstances and timing of first birth in a birth cohort. *PLoSOne* 12:e0170170, 2017.
7. Hout M. Social and economic returns to college education in the United States. *Annu Rev Sociol* 38:379-400, 2012.
8. Torr BM. The changing relationship between education and marriage in the United States, 1940-2000. *J Fam Hist* 36:483-503, 2011.
9. Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, Te Velde

- E.ESHRE Reproduction and Society Task Force. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update* 17:848-860, 2011.
10. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with a zoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 306:404-406, 1982.
11. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod* 15:1703-1708, 2000.
12. Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility within creasing age. *Fertil Steril* 79(Suppl3):1520-1527, 2003.
13. Belloc S, Hazout A, Zini A, Merviel P, Cabry R, Chahine H, et al. How to overcome male in fertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas* 78:22-29, 2014.
14. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 19:22-33, 2015.
15. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a Review of the literature. *Fertil Steril* 75:237-248, 2001.
16. Winkle T, Rosenbusch B, Gagsteiger F, Paiss T, Zoller N. The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center. *J Assist Reprod Genet* 26:41-46, 2009.
17. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP. Age thresholds for changes in semen parameters in men. *Fertil Steril* 100:952-958, 2013.
18. Beguería R, García D, Obradors A, Poisot F, Vassena R, Vermae V. Paternal age and assisted reproductive outcomes in ICSI donor oocytes: is there an effect of older fathers? *Hum Reprod* 29:2114-2122, 2014.
19. Colasante A, Minasi MG, Scarselli F, Casciani V, Zazzaro V, Ruberti A, Greco P, Varricchio MT, Greco E. The aging male: Relationship between male age, sperm quality and sperm DNA damage in an unselected population of 3124 men attending the fertility centre for the first time. *Arch Ital Urol Androl* 90:254-259, 2019.
20. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish Mmen. *Fertil Steril* 82:863-870, 2004.
21. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: An updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update* 19:221-231, 2013.
22. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: A systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 16:293-311, 2010.
23. Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: Our experience and the main evidences. *Andrologia* 47:368-379, 2015.
24. Keskin MZ, Budak S, Gubari S, Durmaz K, Yoldas M, Celik O, et al. Do cigarette and alcohol affect semen analysis? *Arch Ital Urol Androl* 88:56-59, 2016.
25. Anifandis G, Bounartzi T, Messini CI, Dafopoulos K, Sotiriou S, Messinis IE. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm(®). *Arch Gynecol Obstet* 290:777-782, 2014.
26. Hamad MF, Shelko N, Kartarius S, Montenarh M, Hammadeh ME. Impact of cigarette smoking on histone (H2B) to protamine ratio in human spermatozoa and its relation to sperm parameters. *Andrology* 2:666-677, 2014.
27. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction, 5th ed. Cambridge University Press, 2010.
28. Gorieli A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet* 90:175-200, 2012.
29. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rateof De Novo Mutations and the Importance of Father's Age toDisease Risk. *Nature* 488:471-475, 2012.
30. Choi JY, Lee KM, Park SK, Noh DY, Ahn SH, Yoo KY, Kang D. Association of paternal age at birth and the risk of breast cancer in offspring: A case control study. *BMC Cancer* 5:143, 2005.
31. Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. *Int J Epidemiol* 35:1495-1503, 2006.
32. Toriello HV, Meck JM. Professional Practice and Guidelines Committee. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med* 10:457-460, 2008.
33. Jenkins TG, Aston KI, Carrell DT. Sperm epigenetics and aging. *Transl Androl Urol* 7(Suppl 3):S328-S335, 2018.
34. Kimura R, Yoshizaki K, Osumi N. Risk of neurodevelopmental disease by paternal aging: a possible influence of epigenetic alteration in sperm. *Adv Exp Med Biol* 1012:75-81, 2018.

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

1 - Actualización sobre las Terapias Sistémicas del Cáncer de Próstata: El Tratamiento del Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico en la Era de la Oncología de Precisión

Nuhn P, De Bono J, Antonarakis E y colaboradores

Heidelberg University, Mannheim, Alemania; Royal Marsden Hospital, Sutton, Reino Unido; Johns Hopkins University, Baltimore, EE.UU.

[Updateon Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology]

European Urology 75(1):88-99, Ene 2019

El presente trabajo es una revisión de las terapias actuales para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico.

Para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) se han aprobado diversos fármacos y otros están siendo investigados en la actualidad.

El objetivo del presente estudio fue revisar las terapias actuales para el tratamiento del CPRCm, con especial atención en la forma de seleccionar y secuenciar los agentes en caso de resistencia cruzada.

Métodos

La presente revisión se realizó en 2017 con datos obtenidos de PubMed/Medline, *Cochrane Library*, ClinicalTrials.gov y de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (PIREC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Resultados

Terapia dirigida al receptor de andrógenos

La mayoría de los cánceres de próstata generan resistencia a la terapia de privación de andrógenos (TPA) y los CPRCm casi siempre adquieren resistencia adicional a la vía androgénica a las terapias hormonales de segunda generación. Numerosos mecanismos están involucrados en la resistencia a la castración. La *European Association of Urology* define resistencia a la castración como el progreso bioquímico o radiológico en presencia de testosterona sérica < 50 ng/dl o 1.7 nmol/l. Con frecuencia la vía del receptor de andrógenos (RA) permanece activada en el CPRCm; por lo tanto, es un objetivo de las estrategias terapéuticas. La terapia dirigida al RA debe continuar de manera indefinida en los casos de resistencia a la castración.

La abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos aprobado por la *European Medicines Agency (EMA)* y la *Food and Drug Administration (FDA)* para el tratamiento del CPRCm. Se sugiere que este

fármaco aumenta la supervivencia en hombres con CPRCm tratados con docetaxel. Además, mejora la supervivencia libre de progresión radiográfica y retrasa el deterioro clínico y la iniciación de la quimioterapia. La abiraterona debe administrarse con prednisona en dosis bajas para evitar los efectos adversos provocados por el exceso de mineralocorticoides. Los estudios indican que agregar abiraterona a la TPA incrementa la supervivencia en los hombres con cáncer de próstata metastásico. Según un estudio, este agente reduce las muertes en los pacientes castrados. Se informó que la abiraterona prolongó la supervivencia en los hombres con cáncer de próstata sensible a la castración metastásico de alto riesgo. Estos datos pueden modificar la práctica clínica e impactar en la secuenciación en el CPRCm.

La enzalutamida es un inhibidor del RA de segunda generación no esteroideo aprobado por la EMA y la FDA para tratar el CPRCm. Este agente parece prolongar la supervivencia y disminuir el riesgo de progresión radiológica en hombres con CPRCm.

La resistencia a la enzalutamida o a la abiraterona puede ser primaria o adquirida. Medir ciertas variantes de empalme del RA permitiría determinar si las terapias dirigidas al RA serán beneficiosas para el paciente con CPRCm o serán necesarios otros enfoques sistémicos. Los agentes de TPA de segunda generación nuevos con mayor selectividad o afinidad por el RA podrían ser más eficaces; entre estos, el sevitronel y la apalutamida están siendo evaluados actualmente. La durolutamida es un antagonista del RA que tendría mayor afinidad por el RA que la enzalutamida y sería eficaz y seguro en pacientes con CPRCm.

La terapia androgénica bipolar (TAB) se basa en inyecciones de testosterona y TPA en simultáneo para obtener cambios rápidos entre niveles extremos altos y bajos de testosterona; al combinarse con quimioterapia con etopósido mostró resultados prometedores en sujetos con CPRCm. En la actualidad este efecto paradójico está siendo estudiado con RA de segunda generación, quimioterapias o inmunoterapias.

Quimioterapia

El docetaxel es la terapia estándar contra el CPRCm, en combinación con la prednisona. La combinación de mitoxantrona con prednisona provocaría una supervivencia menor que la del docetaxel con prednisona. Todos los otros agentes evaluados en pacientes con signos de progresión después de la TPA no mostraron indicios de beneficios de supervivencia. Según los estudios, el tratamiento concomitante con TPA más docetaxel aumentaría significativamente la

supervivencia de los pacientes y estaría asociado con una supervivencia libre de progresión prolongada. La administración simultánea de docetaxel y TPA en hombres con cáncer de próstata sensible a las hormonas metastásico está asociada con un beneficio significativo en la supervivencia.

El cabazitaxel mejoró de manera significativa la supervivencia, en comparación con la mitoxantrona, en sujetos con CPRCm en los que la enfermedad progresó durante o después de la terapia basada en docetaxel. Además, fue eficaz en hombres con CPRCm refractario o resistente. Según un estudio, reducir la dosis de cabazitaxel de 25 a 20 mg/m² no es inferior y tiene menos toxicidades relacionadas con el tratamiento.

Inmunoterapia

El sipuleucel-T es la primera y, hasta ahora, la única inmunoterapia beneficiosa para la supervivencia en hombres con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Esta vacuna se suministra cada 2 semanas por un total de 3 infusiones personalizadas y generadas para cada paciente. Según los estudios, mejora el promedio de supervivencia y fue aprobada por la EMA y la FDA para el tratamiento del CPRCm. La PROSTVAC-VF es otra vacuna terapéutica que mostró resultados prometedores, pero que no alcanzó el criterio principal de valoración en un ensayo en fase III.

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que regula por disminución el sistema inmunitario. Los estudios indican que este fármaco no mejoraría la supervivencia en los pacientes con CPRCm que progresó después de la quimioterapia con docetaxel. El nivolumab es otro anticuerpo monoclonal que, combinado con el ipilimumab, parece tener actividad en un subgrupo de cánceres de próstata letales. Un estudio habría demostrado la eficacia antitumor del pembrolizumab, un anticuerpo humanizado anti-PD-1, en combinación con la enzalutamida en hombres con CPRC. Actualmente están siendo estudiados los inhibidores de la PD-L1, como atezolizumab y avelumab, en pacientes con CPRCm. El pembrolizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de cánceres de cualquier histología con deficiencia de reparación por desajuste (MMR, por su sigla en inglés), pero solo el 2% de los pacientes con CPRCm presenta este tipo de alteración.

Terapia dirigida a los huesos

En el CPRCm es importante prevenir los eventos relacionados con el esqueleto (ERE).

El ácido zoledrónico es un bisfosfonato de tercera generación que reduciría significativamente el riesgo de ERE en hombres con CPRCm.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que sería superior al ácido zoledrónico en la prevención de los ERE, además de retrasar el tiempo del primer ERE. El beneficio de la abiraterona más la prednisona sobre la prednisona sola podría aumentarse mediante el uso concomitante de un agente dirigido a los huesos. El denosumab retrasaría el inicio de la metástasis ósea en pacientes con CPRCm.

El radionúclido radio-223 aumentaría la supervivencia de los pacientes con CPRCm y está aprobado para el uso en hombres con CPRCm sin metástasis viscerales conocidas. Los estudios indican que sería seguro y potencialmente eficaz usar radio-223 simultáneamente con abiraterona y enzalutamida, así como con denosumab.

Otras terapias emergentes genéticamente dirigidas y objetivos terapéuticos nuevos

El olaparib es un inhibidor de la polimerasa poli-adenosina-difosfato-ribosa (PARP, por su sigla en inglés) que provocaría tasas de respuesta elevada en pacientes que no responden al tratamiento estándar contra el CPRCm y tienen defectos en los genes reparadores del ácido desoxirribonucleico (ADN). Según algunos investigadores, el olaparib parece complementar la actividad antitumor del durvalumab, y esta combinación es bien tolerada. En pacientes con CPRCm los defectos de reparación del ADN germinales estarían relacionados con una mala respuesta al tratamiento hormonal estándar. La detección de defectos de reparación de ADN somáticos en el ADN del tumor circulante o de mutaciones germinales de una muestra de sangre podría facilitar la selección de un subgrupo de pacientes en los que debería priorizarse el tratamiento con inhibidores de la PARP.

La quimioterapia basada en platino tendría actividad antitumor en el CPRCm, pero no mejoraría la supervivencia. No obstante, esta terapia podría ser beneficiosa para el CPRCm con defecto de reparación del ADN.

Las terapias dirigidas al antígeno de membrana específico de la próstata (AMEP) permitirían administrar terapia de radionúclidos si el CPRCm es AMEP positivo. Este antígeno se expresa también en otras células, por lo que estas terapias pueden tener efectos fuera del objetivo.

Selección del tratamiento y secuenciación óptima de los agentes en el CPRCm

Poco se sabe acerca de la secuenciación óptima y las estrategias combinadas, así como de la aparición de resistencia cruzada en el CPRCm. Independientemente de los tratamientos previos, no existirían diferencias en los resultados clínicos de los tratamientos de tercera elección. Ahora sería posible determinar la respuesta del paciente a la terapia, por lo que es importante controlar el curso de la enfermedad e identificar de manera temprana el progreso o la resistencia. Si el tratamiento de primera elección no tiene eficacia, las terapias alternativas deben ofrecerse rápidamente. Para esto deben tenerse en cuenta los síntomas, los tratamientos previos y la respuesta clínica, los efectos adversos potenciales y la toxicidad preexistente, la preferencia del paciente, las comorbilidades, la expectativa de vida, la calidad de vida, la dinámica de la progresión, la carga del tumor y la localización de las metástasis y la elegibilidad para la quimioterapia. Es necesario optimizar el uso secuencial de los medicamentos en los pacientes con CPRCm para obtener el mejor

beneficio de supervivencia acumulado. Según algunas investigaciones, existiría una resistencia cruzada entre los tratamientos contra el CPRCm. Los autores del presente estudio indican que para superar la resistencia y mejorar los resultados a largo plazo se necesitan investigaciones adicionales de terapias combinadas con inhibidores de la síntesis de andrógenos y antagonistas del RA.

Conclusiones

Además del docetaxel, hay 5 modalidades terapéuticas diferentes contra el CPRCm: abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel, sipuleucel-T y radio-223. Todos estos agentes tendrían un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes con CPRCm. Sin embargo, este tipo de cáncer continúa siendo incurable y los esfuerzos están dirigidos a prolongar la supervivencia, los síntomas paliativos, mejorar y mantener la calidad de vida y prevenir las complicaciones. Son necesarias nuevas estrategias terapéuticas. La modulación del RA sigue siendo el pilar en la resistencia a la castración. Se espera que las estrategias terapéuticas dirigidas al RA futuras puedan vencer la resistencia, disminuir la síntesis intratumoral de andrógenos y ser más eficaces. A medida que vayan surgiendo nuevos tratamientos será necesario optimizar su selección y comprender mejor las estrategias de secuenciación de los agentes. El mayor desafío de la terapia del CPRCm es identificar el tratamiento indicado en el paciente indicado en el momento correcto. La implementación de hallazgos moleculares y genéticos, las características fenotípicas y la identificación de biomarcadores predictivos serían de mucha utilidad en el tratamiento personalizado del CPRCm para orientar las decisiones, mejorar los resultados clínicos y evitar los efectos adversos innecesarios y las terapias costosas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160332

2 - Síndrome de Dolor Pelviano Crónico Urológico: Revelaciones de la Red de Investigación MAPP

Clemens J, Mullins C, Landis J y colaboradores

University of Michigan, Ann Arbor; National Institutes of Health, Bethesda; University of Pennsylvania, Filadelfia, EE.UU.

[Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: Insights from the MAPP Research Network]

Nature Reviews. Urology 16(3):187-200, Mar 2019

El síndrome de dolor pelviano crónico urológico es una entidad escasamente comprendida y con una prevalencia relativamente alta, que afecta de manera negativa a la calidad de vida de quienes la padecen.

El síndrome de dolor pelviano crónico urológico (SDPCU) es una entidad escasamente entendida, que engloba 2 trastornos dolorosos urológicos crónicos altamente prevalentes que provocan dolor pelviano y

genital: la cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical (CI/SDV) y la prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico (PC/SDPC). El primero puede darse en mujeres (3% a 7%) y en hombres (2% a 4%), mientras que el segundo es propio de los hombres (8% a 11.5%).

Si bien los síntomas son variables, la CI/SDV es un trastorno debilitante de la vejiga que se caracteriza por presentar urgencia miccional, poliaquiuria y dolor pelviano. La PC/SDPC se manifiesta con dolor en periné, pene, testículos o región suprapúbica que, frecuentemente, empeora con la eyaculación.

La Red de Investigadores MAPP (*Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain*) fue establecida por el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) del Instituto Nacional de Salud (NIH, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos, e incluye un grupo interdisciplinario de investigadores. Esta propone un enfoque multidisciplinario para el estudio del dolor pelviano crónico y su objetivo es colaborar con el conocimiento del SDPCU para mejorar el abordaje clínico de la enfermedad.


Con este fin busca identificar factores clínicos y biológicos relacionados, realizar mediciones de investigación que permitan definir grupos de estudio clínicamente relevantes, mejorar los diseños de ensayos clínicos y aumentar la evidencia para el desarrollo de futuros estudios.

Pacientes y métodos

La Red MAPP realizó un estudio en 2 fases: MAPP I (2009 a 2014) y MAPP II (2014 a 2019). El primero fue una investigación observacional, con una estrategia científica innovadora para el estudio del SDPCU, de sus características clínicas y de sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Se constituyó una cohorte de estudio, se realizó una búsqueda intensiva de biomarcadores, mecanismos moleculares, agentes infecciosos, neuroimágenes y estudios en modelos con animales para caracterizar este síndrome. Se buscaron factores de riesgo, disparadores de exacerbaciones y asociaciones con trastornos psicológicos y con otros cuadros de dolor crónico superpuesto (DCS) como fibromialgia, síndrome de intestino irritable (SII), síndrome de fatiga crónica (SFC), entre otros.

La cohorte de estudio incluyó 424 participantes con SDPCU (233 mujeres y 191 hombres), 415 controles saludables y 200 controles positivos, es decir, con diagnóstico de DCS. Se caracterizó el fenotipo profundo en una valoración inicial basal que abarcó los dominios urológico, no urológico, psicosocial, pruebas de sensibilidad cuantitativas, neuroimágenes, fenotipo molecular, microbioma y modelos con animales. Se realizó un seguimiento a 12 meses.

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

Resultados

Fenotipo clínico

Se recolectaron diversos datos de los participantes para describir el fenotipo clínico del SDPCU y correlacionarlo con factores fisiológicos, psicológicos y patrones sintomáticos.

Con el fin de establecer las diferencias entre dolor local o regional (solamente pelviano) y dolor sistémico (asociado con otras áreas dolorosas) se implementó un mapa corporal con una lista de verificación de 45 localizaciones para que complete cada participante. El 25% de los pacientes con SDPCU ($n = 108$) manifestó solo dolor pelviano abdominal, mientras que el 75% restante tenía, además, dolor en otras áreas, de los cuales el 33% presentaba dolor generalizado (≥ 3 regiones). Estos últimos presentaban síntomas de SDPCU más graves y más dificultades psicosociales que aquellos que solo tenían dolor pelviano, de manera similar en ambos sexos. Estos datos sugieren la presencia de un fenotipo de dolor centralizado en muchos pacientes, potencialmente caracterizado por alteraciones del sistema nervioso central (SNC) o trastornos sistémicos.

Se evaluó a los pacientes con SDPCU con los criterios diagnósticos de DCS. El 38% tenía un DCS asociado (mujeres 44%, hombres 31%); estos eran: SII (22%), fibromialgia (4%) SFC (3%) y múltiples DCS (10%). Los pacientes con síntomas adicionales informaron síntomas de SDPCU más graves y más ansiedad y depresión que aquellos sin DCS.

Para investigar síntomas focalizados en la vejiga se utilizaron 2 ítems de la encuesta RICE para cistitis intersticial, los cuales eran el llenado vesical doloroso o la urgencia miccional dolorosa. El 88% de las mujeres con SDPCU informó estos síntomas, pero el 12% no los presentó. Por su parte, el 75% de los hombres tenía estos síntomas de CI/SDV, aunque la mayoría habían sido diagnosticados originalmente como PC/SDPC; por lo tanto, en esta última entidad los síntomas vesicales son más comunes de lo que se reconocen y existe una superposición entre ambas enfermedades. Los participantes con un fenotipo con foco urinario presentaron síntomas de SDPCU más graves, síntomas no urológicos más generalizados y peor calidad de vida que aquellos sin ítems de la encuesta RICE. Por lo tanto, el perfil de hipersensibilidad focalizada en vejiga podría determinar un subgrupo de pacientes específicos.

En el seguimiento a 12 meses, el 60% de los pacientes mantuvo síntomas estables, el 20% presentó mejoría y el 20% restante empeoró. La generalización del dolor, el número de síntomas no urológicos y el estado general de salud pobre fueron predictores de peores resultados.

El dolor en el SDPCU, pero no los síntomas urinarios, se asociaron con depresión, por lo tanto, estos influyen de manera diferente sobre la calidad de vida

y deben valorarse separadamente por medio de las subescalas *Interstitial Cystitis Symptom Index* (ICSI) y *Genitourinary Pain Index* (GUPI).

Estas observaciones de manera conjunta sugieren que al menos 3 factores críticos deben ser priorizados en el fenotipo de los pacientes con SDPCU: la localización del dolor, la presencia o ausencia de SDC y los síntomas focalizados en vejiga. Se deben abandonar los índices sintomáticos abarcativos que informan puntajes totales para SDPCU y, en cambio, evaluar el dolor pelviano y los síntomas urinarios por separado.

Exacerbaciones de los síntomas de SDPCU

Los participantes completaron un cuestionario sobre exacerbaciones agudas de los síntomas. Alrededor del 76% de los pacientes con SDPCU informó al menos una exacerbación en los 12 meses de seguimiento; 24% sin exacerbaciones, 23% 1 episodio, 24% 2 a 3 exacerbaciones, 24% 4 o más. Fueron más frecuentes en mujeres que en hombres.

En cuanto a los factores precipitantes, la actividad sexual reciente fue el único factor asociado con el comienzo de las exacerbaciones en toda la población de estudio. En algunos subgrupos se identificaron también factores dietarios y ejercicios abdominales. Estos hallazgos sugieren que los disparadores de exacerbaciones son específicos para ciertos pacientes, y que, por lo tanto, las estrategias de prevención globales podrían ser muy restrictivas para muchos de ellos.

Las exacerbaciones que aparecen sin explicación conducen a mayor malestar y alteración de la vida diaria, lo cual genera aislamiento y evitación social. Las exacerbaciones fueron más comunes en el grupo que manifestó dolor en sitios más allá de la región pelviana que en aquellos con dolor pelviano únicamente, y en participantes con los síntomas vesicales más graves.

Factores psicosociales

Los pacientes con SDPCU informaron más dificultades psicosociales, con mayores niveles de estrés, afrontamiento más deficiente y mayores déficits cognitivos que los controles saludables pareados por edad y sexo, de manera similar en ambos sexos.

Los niveles de problemas psicosociales no estaban atribuidos solamente al nivel de gravedad de los síntomas de SDPCU, por lo tanto, la reducción de los síntomas de forma aislada podría ser insuficiente para producir mejorías clínicamente significativas en la calidad de vida de algunos pacientes. La presencia de DCS se asoció con mayores tasas de depresión y ansiedad y mayor gravedad de síntomas de SDPCU.

Neuroimágenes

La Red MAPP utilizó múltiples modalidades de neuroimágenes para la evaluación de la estructura y función de las materias gris y blanca.

Se observaron alteraciones en la estructura y la función en pacientes con SDPCU, especialmente en áreas mediales de la corteza motora y sensorial, la ínsula posterior derecha y el área gris periacueductal del tronco cerebral. Estas áreas son coincidentes con la

representación sensitivomotora del área pelviana y se asocian con el llenado vesical, el control de la micción y las señales nociceptivas. Los hallazgos de alteraciones en la estructura de la materia gris y blanca y en la función de estado de reposo se proyectan en el área motora suplementaria, una región que tiene un papel clave en la activación de los músculos del piso pelviano. Por lo tanto, el SDPCU no está confinado a los órganos finales o a un nivel neuronal espinal, sino que involucra cambios cerebrales medibles.

Los datos de la resonancia magnética nuclear funcional en estado de reposo son predictivos de tendencias en la gravedad de los síntomas dolorosos de SDPCU en los 3 meses siguientes al estudio. Los participantes en quienes los síntomas mejoraban tenían conectividad funcional más fuerte en la red cerebral frontoparietal que aquellos en quienes los síntomas permanecían estables o empeoraban.

El SDPCU involucra cambios cerebrales estructurales, químicos y funcionales congruentes con otros cuadros de dolor crónico como fibromialgia.

Pruebas sensoriales cuantitativas

Una característica de los pacientes con dolor crónico centralizado es una anomalía generalizada del procesamiento sensorial. Este se valoró con una prueba sensorial cuantitativa; un sistema automático provocó un estímulo de presión controlado por computadora en la uña del dedo pulgar.

Los análisis revelaron un aumento significativo ($p < 0.05$) en la sensibilidad dolorosa a la presión en los participantes con SDPCU, en comparación con los controles saludables. Sin embargo, los pacientes con SDPCU eran, por lo general, menos sensibles a la presión que aquellos con dolor pelviano asociado con SDC.

Se realizaron estudios de sensibilidad auditiva y analgesia endógena. Se observó mayor sensibilidad a estímulos desagradables auditivos, en comparación con los controles saludables, y una asociación entre inhibición dolorosa endógena deficiente y dolor no urológico. La baja sensibilidad basal al dolor se relacionó con alta probabilidad de mejoría en la gravedad del dolor urogenital a 12 meses.

Estos datos sugieren la presencia de hipersensibilidad global multisensorial en pacientes con SDPCU, que puede estar presente tanto en los sitios del cuerpo sintomáticos como en los no sintomáticos y, en este último caso, ser sugestivo de mecanismos fisiopatológicos del SNC y avalar el fenotipo centralizado.

Fenotipo molecular

Se realizaron estudios de biomarcadores en distintas muestras biológicas en los tres grupos de participantes: con SDPCU, controles positivos y controles sanos.

La presencia de ciertos biomarcadores se asoció con el SDPCU y con la gravedad clínica de los síntomas, con diferencias entre hombres y mujeres, lo que puede revelar mecanismos fisiopatológicos subyacentes diferentes según el sexo. Se sugieren diversas

etiologías; por ejemplo, a partir del aumento de estos biomarcadores, ya que algunos de ellos se relacionan con el flujo sanguíneo vesical; con el dolor neuropático, y otros con la inflamación.

Las mujeres con SDPCU manifestaron una respuesta inflamatoria exagerada, en comparación con los controles sanos. La respuesta de ciertos marcadores se correlacionó con la gravedad del dolor urológico y distinguió entre pacientes con dolor localizado y generalizado, como también se relacionó con los resultados de las pruebas de sensibilidad dolorosa. Además, se descubrieron anomalías en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal que, combinadas con la respuesta inflamatoria, son un fuerte predictor de dolor pelviano.

Contribuciones del microbioma

Se ha identificado un microbioma vesical putativo y se han asociado descensos en la diversidad bacteriana de la vejiga con múltiples afecciones urológicas, entre ellas, la CIVSDV.

La Red MAPP utilizó métodos moleculares de cultivo novedosos para identificar las asociaciones entre el perfil microbiano de muestras urinarias y los datos del fenotipo clínico.

Se encontraron diferencias significativas en el género global microbiano ($p = 0.004$) y en las especies ($p = 0.002$) que lo componen entre las muestras de orina de primer chorro de los hombres con SDPCU y los controles, con la especie *Burkholderia cenocepacia* como la predominante en el SDPCU. En las mujeres con SDPCU, *Lactobacillus gasseri* estuvo sobredimensionado, tanto en el chorro inicial como en el medio, en comparación con controles. Se sugiere, entonces, un papel de la flora urinaria residente en los mecanismos fisiopatológicos.

Las mujeres con exacerbaciones sintomáticas de SDPCU tenían más probablemente hongos en la orina de chorro medio (*Cándida* spp y *Saccharomyces* spp) que aquellas sin exacerbaciones; este último grupo de hongos se asoció con un aumento de la gravedad del dolor.

Estudios en modelos con animales

Se realizaron diversos estudios en modelos con animales. Los resultados resaltan la importancia de la sensibilización central, la disfunción vesical asociada con inflamación y la sensibilización cruzada de los órganos viscerales pelvianos en la patogénesis del dolor pelviano.

Discusión: repercusiones de los hallazgos de la Red de Investigadores MAPP

Los hallazgos indican que, factores clínicos específicos fácilmente medibles, como la presencia de dolor más allá de la pelvis, la asociación con otros DCS y la gravedad de los síntomas focalizados en la vejiga, especialmente el dolor al llenado vesical, tienen una influencia sobre la evolución de los síntomas en el tiempo. Futuros estudios podrían estratificar a los pacientes por estos factores que probablemente influyen en la eficacia de los tratamientos.

La correlación entre el dolor generalizado y las neuroimágenes o las pruebas sensitivas cuantitativas sugieren un fenotipo de dolor centralizado que podría responder a tratamientos de acción central.

Las investigaciones han destacado la importancia de medir el dolor urológico y los síntomas urinarios separadamente, en lugar de utilizar un puntaje compuesto. Tratamientos futuros podrían mejorar un tipo de síntomas, pero no los otros.

El elevado número de pacientes con SDPCU asociado con DCS no urológico y con comorbilidades psicosociales destaca la importancia de un abordaje multimodal con un enfoque holístico.

Existe una superposición entre los síntomas de CI/SDV y PC/SDPC. Por lo tanto, en hombres con PC/SDPC debe interrogarse por síntomas urinarios y, en caso afirmativo, cambiar el diagnóstico y tratarlo como tal.

Actualmente es habitual utilizar puntajes combinados de síntomas urinarios y dolor pelviano; sin embargo, los hallazgos del presente estudio sugieren que estos deben evaluarse por separado, dado que tienen patrones de gravedad e influencia sobre la calidad de vida diferentes.

Se ha observado que las exacerbaciones sintomáticas son frecuentes y pueden tener repercusiones psicosociales profundas; por lo tanto, su valoración y abordaje deben ser una prioridad en la consulta clínica y corresponde enfocarlas de manera individualizada.

Las disfunciones psicosociales se relacionaron con síntomas más graves de SDPCU y escasos resultados en pacientes con síntomas comórbidos no urológicos. En ellos, los progresos clínicos no necesariamente se asocian con mejoras en la calidad de vida. Es importante detectar estas afecciones tempranamente.

Los pacientes pueden tener dolor central, que responda a agentes de acción central, o no central, que responda a tratamientos periféricos. Los estudios de sensibilidad cuantitativa revelan las anomalías en el procesamiento del dolor global y puede ser de utilidad clínica y guía para el tratamiento personalizado.

La identificación de subgrupos de pacientes que sobreexpresan o subexpresan ciertos biomarcadores podría, en el futuro, mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes del SDPCU, identificar nuevos objetivos moleculares, predecir las respuestas terapéuticas y sumar valor predictivo a las pruebas diagnósticas.

No deben indicarse antibióticos de rutina para el tratamiento del SDPCU. Las nuevas técnicas de biología molecular podrían identificar patógenos no detectados con los cultivos habituales. La caracterización de la microbiota y las variaciones en la diversidad en las muestras de orina de pacientes con SDPCU y los controles o según el perfil sintomático podrá determinar las relaciones huésped-microbiota en esta enfermedad.

Conclusiones

Los esfuerzos coordinados de la Red de Investigadores MAPP resultaron en una vasta caracterización de síntomas y dominios biológicos en una cohorte de pacientes con SDPCU.

Se identificaron subgrupos de individuos con perfiles fenotípicos específicos que sugieren diferentes mecanismos fisiopatogénicos subyacentes productores de los síntomas. Esta heterogeneidad puede explicar los fracasos de los tratamientos habituales.

Los pacientes con SDPCU asociado con DCS no urológico o dolor generalizado poseen una condición sistémica con una historia natural diferente y con peores resultados sobre la calidad de vida que aquellos con síntomas pelvianos únicamente.

Se observó un umbral más bajo al dolor generalizado y cambios estructurales y funcionales en las neuroimágenes de pacientes con SDPCU, en comparación con los individuos sanos, lo que sugiere que las diferencias en el procesamiento del dolor central tienen un papel fundamental en este trastorno.

El enfoque multidisciplinario para investigación realizado por la Red MAPP ha demostrado ser beneficioso y un modelo para el estudio de otros trastornos sindrómicos complejos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160325

3 - Ampliación de la Aplicabilidad de la Cirugía Preservadora de Nefronas: ¿Es Momento de un Cambio de Paradigmas?

Vecchia A, Guruli G, Derweesh I, Autorino R

VCU Health System, Richmond, EE.UU.; University of Brescia, Brescia, Italia; University of California San Diego School of Medicine, La Jolla, EE.UU.

[Expanding the Feasibility of Nephron-Sparing Surgery: Time for a Paradigm Shift?]

BJU International 123(5):746-748, May 2019

Si bien la terapia neoadyuvante constituye una alternativa muy promisoriosa para reducir el tamaño de los tumores renales localmente avanzados y permitir la nefrectomía parcial, hasta que se disponga de mayor información la cirugía preservadora de nefronas debe considerarse experimental.

El abordaje terapéutico de los pacientes con cáncer renal se ha modificado de manera considerable: los viejos paradigmas están siendo reemplazados por nuevos conceptos a raíz de la rápida incorporación de las terapias dirigidas. Hace unos 10 años se propuso la terapia sistémica neoadyuvante para los pacientes con cáncer de células renales (CCR) avanzado sometidos a cirugía. Desde ese momento, diversos estudios a pequeña escala analizaron la seguridad y eficacia de distintos agentes administrados antes de la cirugía, con el propósito de facilitar la resección quirúrgica de los tumores avanzados localmente (terapia de citorreducción tumoral).

Los autores analizaron los resultados obtenidos por Lebacle y colaboradores con el tratamiento con axitinib, un inhibidor de la tirosina quinasa que se administra por vía oral, recomendado como terapia de segunda línea contra el CCR de células claras metastásico.

El tratamiento se indicó con el objetivo de reducir el estadio tumoral y permitir así la nefrectomía parcial (NP).

En el estudio multicéntrico prospectivo se evaluaron 18 pacientes con CRR (mediana del tamaño tumoral de 7.6 cm) y puntaje de 11 en el índice R.E.N.A.L (*Radius; Exophytic/Endophytic; Nearness; Anterior/Posterior; Location*). El tratamiento se asoció con una reducción del tamaño del tumor del 17%; en el 67% de los enfermos (n = 12) fue posible el descenso del estadio tumoral de cT2 a cT1, de modo que se pudo realizar la NP (criterio principal de valoración).

Globalmente, 16 pacientes fueron sometidos a NP; también se efectuó con éxito NP en 4 de 6 enfermos (67%) en quienes no se logró el cambio del estadio tumoral. Alrededor del 50% de las cirugías pudo realizarse con procedimientos robóticos.

En general, el axitinib se toleró bien; sin embargo, 5 pacientes presentaron complicaciones posquirúrgicas de alto grado, incluido un caso de mortalidad. Llamativamente, en 7 enfermos el estudio anatomopatológico final reveló enfermedad en estadio pT3a y 2 casos con márgenes positivos. Asimismo, alrededor de un tercio de los enfermos presentó progresión metastásica y 2 pacientes tuvieron recidiva a los 2 años. Los autores del trabajo concluyeron que, si bien el axitinib representa una terapia eficaz para reducir el tamaño de los CCR y descender el estadio tumoral en la mayoría de los pacientes, la detección de enfermedad en estadio pT3a luego del tratamiento es un motivo importante de preocupación.

Los avances de la cirugía robótica y la experiencia creciente en las técnicas de NP motivaron incrementos sustanciales de las indicaciones de los procedimientos mínimamente invasivos, como la cirugía preservadora de nefronas (CPN), indicada también en los pacientes con tumores renales T1b y T2, un fenómeno que refleja un cambio importante en los paradigmas vigentes hasta no hace mucho tiempo. La posibilidad de realizar NP está fuertemente determinada por la experiencia del cirujano, más allá de los factores inherentes a la enfermedad. En el estudio mencionado, el criterio principal de valoración fue el número de pacientes que pudieron ser sometidos a NP en vez de nefrectomía radical. Sin embargo, Veccia y colaboradores cuestionan la relevancia clínica de este criterio subjetivo de valoración.

Sin duda, la preservación de nefronas es el objetivo final y la información disponible sugiere ampliamente que la NP se asocia con mejor función renal. Además, la preservación del índice de filtrado glomerular estimado parece acompañarse de mejoras en la supervivencia específica por cáncer.

En los pocos estudios que analizaron el papel de la terapia neoadyuvante para permitir la CPN, los resultados han sido variables. Sin embargo, la información en conjunto sugiere que incluso la reducción moderada del tamaño de los tumores permite preservar tejido renal en un número considerable de pacientes. Solo en una investigación se determinó la eficacia del axitinib en este escenario. Las discrepancias

entre los resultados de ese estudio y del trabajo de Lebacle y colaboradores podrían atribuirse a las características de las poblaciones evaluadas y de los esquemas de dosificación. Un estudio reciente confirmó la variabilidad entre los observadores en cuanto a la posibilidad de realizar la NP y señaló la necesidad de implementar un índice de probabilidad de resección.

En conclusión, si bien la terapia neoadyuvante representa una alternativa sumamente promisoriosa para reducir el tamaño del tumor y permitir la NP, parece demasiado pronto la aplicación de nuevos paradigmas terapéuticos. Se esperan con ansiedad los resultados de las investigaciones en marcha. Por ejemplo, el *Prior Axitinib as a Determinant of Outcome of Renal Surgery* (PADRES) es un estudio multicéntrico en fase II que se lleva a cabo en los Estados Unidos en 50 pacientes destinado a establecer el papel de este agente biológico. Por lo tanto, la terapia neoadyuvante para facilitar la CPN debe considerarse, por el momento, experimental.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160336

4 - Cirugía para Prolapso Vaginal Anterior: Reparación por Sutura

Amin K, Lee U

Virginia Mason Medical Center, Seattle, EE.UU.

[*Surgery for Anterior Compartment Vaginal Prolapse: Suture-Based Repair*]

Urologic Clinics of North America 46(1):61-70, Feb 2019


Un estudio realizado en los Estados Unidos evaluó la reparación quirúrgica con sutura del prolapso vaginal anterior. Los autores concluyeron que la reparación del cistocele con tejido nativo es segura, efectiva e induce un alivio de los síntomas.

Se define prolapso pelviano al descenso de uno o más componentes de la pared vaginal, un hallazgo común en el examen físico e informado en hasta el 50% de las mujeres parturientas, con un porcentaje sintomático de entre 3% y 6%.

El compartimento anterior de la vagina es el sitio afectado por el prolapso con mayor frecuencia y presenta una amplia variedad de síntomas del piso pelviano, como obstrucción urinaria y disfunción sexual, entre otros.

Tratamiento

Existen varias opciones terapéuticas, desde el abordaje conservador hasta el quirúrgico. La opción debe considerar las características de cada mujer en relación con su estado de salud y gravedad de los síntomas, como también la preferencia del cirujano.

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

No hay un enfoque estandarizado para la reparación quirúrgica de este trastorno.

El tratamiento más frecuente es la colporrafia anterior, que consiste en la sutura para la reparación del tejido laxo y redundante de la vagina. El compartimento anterior tiene, sin embargo, el mayor riesgo de fracaso quirúrgico. La frecuencia de éxito para la reparación de tejido nativo en ese compartimento va del 30% al 97%, en comparación con menores porcentajes en los compartimentos posterior y apical.

Los injertos biológicos y las mallas sintéticas son opciones empleadas para aumentar el tejido durante la reparación del prolapso. La malla sintética presentó mejores resultados anatómicos, pero mayor frecuencia de complicaciones asociadas. Por este motivo, muchas pacientes tienen mayor interés en los tratamientos quirúrgicos sin el uso de malla.

El objetivo de este artículo fue analizar la reparación mediante sutura o tejido nativo como opciones para la reparación de los defectos del compartimento vaginal anterior.

Epidemiología

La incidencia de prolapso aumenta con la edad. El 50% de las octogenarias y el 10% de las mujeres de entre 20 y 39 años lo padecen. Un estudio revela que para 2050, 9.2 millones de mujeres van a presentar prolapso vaginal.

La etiología de los defectos de la pared anterior de la vagina es multifactorial. Además, hay otros factores de riesgo, como el embarazo, el método de parto y la histerectomía.

Anatomía

Los tejidos de sostén, como la musculatura vaginal y los tejidos asociados con la vagina anterior y la vejiga, se encuentran en proximidad con los órganos a los que sostienen.

En el prolapso anterior la ausencia de soporte vesical suele estar causada por tres tipos de anomalías: central, lateral o defecto transverso-proximal.

El complejo ligamentoso cardinal uterosacro une el cuello al sacro y a la fascia pelviana profunda, lo que provee soporte al tercio proximal de la vagina. Un autor informó que la asociación de descenso apical es 3 veces más posible en el prolapso predominantemente anterior, en comparación con el prolapso del espacio posterior.

Técnica

Colporrafia anterior

La colporrafia anterior es el abordaje clásico para la reparación del prolapso anterior. En esta técnica se realiza una incisión sobre la línea media de la pared anterior de los tejidos vaginales prolapsados.

Luego se reconstruye la pared anterior de la vagina empleando suturas que unen y reducen los tejidos. En la colporrafia anterior suele realizarse con sutura reabsorbible como la poliglactina y se puede disponer en forma de árbol de Navidad, en U o en jareta, en función de reducir el prolapso. Posteriormente, se

efectúa una cistoscopia para confirmar que no haya habido lesión uretral o vesical y se finaliza con el cierre de la capa vaginal.

La plicatura de tipo Kelly es la aplicación de suturas adicionales en el cuello uretral o vesical que podrían brindar apoyo adicional, aunque su aplicación puede asociarse con obstrucción del vaciamiento.

La colporrafia anterior, con plicatura de tipo Kelly o sin ella, tiene una variabilidad considerable en cuanto a objetivos, y su efectividad puede verse afectada por el tipo de sutura, la técnica y la presencia de soporte abdominal o vaginal, entre otras causas.

La resolución mediante tejido nativo de cistocele de alto grado continúa siendo un desafío para la reconstrucción del piso pelviano.

El uso de tejidos como fascia del recto o fascia lata autóloga como injertos en la cirugía del cistocele ha mostrado una frecuencia de éxito del 97% como media a los 5 años de seguimiento.

Reparación paravaginal

La reparación paravaginal consiste en la unión del tejido paravesical lateral al arco tendinoso mediante múltiples suturas. Es un enfoque transabdominal que ha aumentado en popularidad desde el uso de la laparoscopia, ya que permite mejor visualización y recuperación más rápida. Su frecuencia de éxito varía entre 60% y 93%.

Si bien no hay estudios aleatorizados que hayan evaluado la eficacia de este tipo de técnica en el prolapso del espacio anterior, la evidencia retrospectiva demuestra que el procedimiento apical fue tan efectivo como la combinación de reparación apical y paravaginal.

Controversias en los objetivos quirúrgicos

Definición de éxito en la cirugía del prolapso de órganos pelvianos

Definir éxito en la cirugía del prolapso de órganos pelvianos ha sido siempre controvertido y un tema de importancia, aunque todavía no hay un método establecido como estándar.

La evaluación de los objetivos se ha orientado a diversos métodos, como la evaluación por cuestionario, la frecuencia de reoperación o recidiva, o el puntaje subjetivo de la paciente, entre otros. La reparación con tejido nativo del prolapso anterior se asocia con menor éxito anatómico según la definición estricta, pero con mayor frecuencia de éxito sintomático.

Las complicaciones operativas en la reparación con tejido nativo del espacio vaginal anterior son similares a las de otros procedimientos reconstructivos del piso pelviano, como hemorragia, lesión del tracto urinario o infecciones.

Las complicaciones del posoperatorio en la reparación con tejido nativo son poco frecuentes y se resuelven con el tratamiento.

Una ventaja distintiva de la reparación del cistocele con tejido nativo es que evita la morbilidad grave de las mallas transvaginales, como el dolor pelviano crónico, el daño al nervio y la erosión de la malla.

Recidiva en el mediano a largo plazo y frecuencia de reparación

Si bien hay estudios que reflejan los objetivos a corto y mediano plazo, existe una necesidad de objetivos a mediano y largo plazo. Un estudio realizado a lo largo de 18 años encontró una frecuencia de recurrencia de prolapso anterior del 7.4%, prolapso posterior del 8.3% y prolapso apical del 10.7%. El 33% de las pacientes requirió un segundo procedimiento. Un estudio reciente informó que a los 5 años la frecuencia de reoperación fue menor del 10%.

Reparación únicamente del cistocele frente a reparación apical concomitante

Según una base de datos con información de 3000 mujeres con reparación anterior aislada o con una combinación de reparación anterior y apical, la frecuencia de reoperación a los 10 años fue menor en el grupo intervenido con la combinación anterior y apical (11.6% frente a 20.2%).

Preservación uterina

Un estudio concluyó que la histeropexia sacroespinal no es inferior a la histerectomía vaginal con suspensión de los ligamentos uterosacros.

Consejería para la paciente

Las pacientes deben ser aconsejadas sobre los riesgos de recurrencia del prolapso a lo largo del tiempo. La decisión conjunta en cuanto al método debe ser analizada entre el cirujano y la paciente y considerar los objetivos de esta última, las expectativas y los resultados obtenidos con los distintos métodos.

Reparación del cistocele con tejido nativo en la era actual del conocimiento sobre las complicaciones de las mallas

A lo largo de los últimos 15 años, el uso de mallas transvaginales para el tratamiento del prolapso vaginal anterior se ha asociado con una frecuencia inaceptable de complicaciones graves. Algunas de estas son tratables, pero otras han generado lesiones graves y discapacidad en las mujeres, aun cuando la malla haya sido retirada quirúrgicamente. La colocación de una malla transvaginal requiere la discusión entre el cirujano y la paciente para considerar el riesgo real de complicaciones asociadas con las mallas de polipropileno.

Conclusión

La reparación del prolapso anterior con tejido nativo tanto como único tratamiento o de manera concomitante con otra cirugía es el procedimiento más frecuente en el prolapso de órganos pélvicos. Este método puede asociarse con mayor frecuencia de recidiva en comparación con el método de malla.

Los autores concluyen señalando que la reparación del cistocele con tejido nativo es segura, efectiva e induce un alivio de los síntomas.

5 - Utilización de Agentes Antiinfecciosos como Profilaxis de las Infecciones Recurrentes del Tracto Urinario en Mujeres Sanas no Embarazadas: Metanálisis en Red

Nalliah S, Fong J, Thor A, Lim O

International Medical University Clinical Campus Seremban, Negeri Sembilan, Malasia

[The Use of Chemotherapeutic Agents as Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infection in Healthy Nonpregnant Women: A Network Meta-analysis]

Indian Journal of Urology 35(2):147-155, Abr 2019

Los resultados del metanálisis en red de 6 estudios clínicos controlados sugieren que la nitrofurantoína representa la alternativa de elección para la profilaxis de las infecciones urinarias recurrentes en las mujeres no embarazadas por su relación entre eficacia, tolerabilidad y costo.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) inferior (ITUI), es decir, de la uretra y la vejiga, son muy frecuentes. Los síntomas más comunes de las ITUI incluyen la mayor frecuencia de la micción, con disuria o sin ella, en ausencia o presencia de malestar suprapúbico. La infección del tracto urinario superior o pielonefritis se asocia con elevada morbilidad.

Las infecciones urinarias recurrentes (IUR) se definen en los pacientes con más de un episodio en el transcurso de 6 meses o más de 2 episodios por año. Son más frecuentes en las mujeres, con una prevalencia del 40% al 50%. Además, se estima que alrededor del 25% y 40% de las enfermas con una infección urinaria (IU) presentarán un nuevo episodio en el transcurso de los 6 y 12 meses siguientes, respectivamente. La frecuencia de las relaciones sexuales, las nuevas parejas sexuales, las anomalías del tracto urinario, la menopausia, la exposición a anticonceptivos orales, la obesidad y el antecedente de histerectomía son algunos de los factores que predisponen a las IUR. La deficiencia de estrógenos, característica de la menopausia, tiene consecuencias desfavorables sobre la mucosa de la uretra y la vejiga.

La hidratación abundante (1.6 litros por día como mínimo), las micciones frecuentes y el vaciado vesical luego del coito se consideran estrategias útiles para prevenir las IUR. Algunos estudios sugirieron la eficacia del tratamiento a corto y largo plazo con antibióticos en dosis bajas, la utilización de jugo de arándanos y la terapia de reemplazo con estrógenos en las mujeres posmenopáusicas con vaginitis atrófica. Por el contrario, el uso de espermicidas y de diafragmas, como métodos de anticoncepción, ha sido involucrado en la aparición de IU e IUR.

El uso de antimicrobianos en dosis bajas y por períodos prolongados (6 meses) se considera una estrategia profiláctica eficaz; los esquemas más comunes incluyen la administración diaria de nitrofurantoína (50 a 100 mg), ciprofloxacina (125 mg), trimetoprima (TMP, 100 mg) y TMP más sulfametoxazol (SMX [40/200 mg]). La eficacia suele determinarse 6 a 12 meses después, sobre la base de la recurrencia de los síntomas y la presencia de uropatógenos en el estudio de la orina. Según los resultados de un metanálisis,

los comprimidos a base de arándanos y la D-manosa también son útiles. Sin embargo, la información no permite establecer conclusiones firmes para ninguna de las estrategias de prevención mencionadas. Los metanálisis en red permiten efectuar comparaciones directas o indirectas entre distintos agentes o respecto del placebo. El objetivo de la presente revisión sistemática fue determinar la eficacia y la tolerabilidad de los fármacos usados habitualmente para la prevención de las IUR.

Materiales y métodos

Los artículos publicados entre 2002 y 2016 se identificaron a partir de una búsqueda en PubMed, ScienceDirect y el *Cochrane Central Registry of Clinical Trials*; se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Protocols* (PRISMA 2009).

Se incluyeron artículos realizados en mujeres de más de 18 años, incluidas pacientes con menopausia de más de un año de duración y enfermas con IUR durante más de 2 años, sin otros síntomas del tracto urinario inferior. Solo se analizaron estudios clínicos aleatorizados y controlados. Se realizó un metanálisis en red para determinar la eficacia y la tolerabilidad de las distintas estrategias de prevención. Se identificaron inicialmente 817 artículos, 6 de los cuales fueron aptos para el presente estudio.

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue de 57.7 años. Los agentes de mayor eficacia fueron la D-manosa (primer lugar), la fosfomicina (segundo lugar) y la nitrofurantoína (tercer lugar); sin embargo, el costo tal vez sea un factor limitante para la selección. La fosfomicina, en dosis de 3 g por mes, fue una estrategia eficaz para la prevención de las IUR; sin embargo, los resultados pudieron haber estado sesgados por la heterogeneidad, ya que este fármaco solo se evaluó en un trabajo con un número reducido de pacientes. Asimismo, a pesar de la mayor eficacia, la fosfomicina se asocia con una frecuencia más elevada de efectos adversos respecto de otros agentes. Los efectos adversos referidos con mayor asiduidad fueron náuseas, diarrea, vómitos, exantema, pirosis, vaginitis, cefaleas, escalofríos y astenia. Todos fueron tolerables y ninguno motivó el abandono del protocolo (el índice de adhesión fue del 100%).

La administración de nitrofurantoína en dosis de 50 mg por día ocupó el tercer lugar en eficacia; los efectos adversos comunes, relacionados con el uso de nitrofurantoína, fueron náuseas, vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad cutánea. Con menor frecuencia se refirieron reacciones anafilácticas en sujetos de edad avanzada, hiperreactividad bronquial similar al asma, edema pulmonar, fiebre inducida por fármacos, cefaleas, vértigo, depresión, aumento de los niveles séricos de transaminasas, alteraciones hematológicas y polineuropatía periférica. Sin embargo, no se observaron interrupciones del tratamiento por efectos adversos. Los arándanos se asocian con menor eficacia.

En cuanto a la clasificación de cada intervención en las IUR para los efectos adversos, la D-manosa ocupó el primer lugar, en tanto que los productos con arándanos y el estriol fueron más seguros (el arándano más seguro, incluso, que el estriol).

La administración de nitrofurantoína, en comprimidos de 50 mg, fue la estrategia más económica, sobre la base del *National British Formulary*. La D-manosa y TMP-SMX son las alternativas más costosas; los pesarios con estriol, el jugo de arándanos y la fosfomicina se asociaron con un costo intermedio.

Discusión

Los resultados del presente metanálisis sugieren que el tratamiento con 50 mg diarios de nitrofurantoína durante 6 meses representa la mejor estrategia para la prevención de las IUR en las mujeres no embarazadas, sobre la base de la eficacia, la tolerabilidad y el costo. Si bien la fosfomicina y la D-manosa serían alternativas más eficaces, la seguridad es inferior.

En una revisión previa (2016) de 10 estudios publicados entre 1977 y 2007 se incluyeron hombres y mujeres con diabetes mellitus subyacente, de modo que los resultados no pueden compararse con los del metanálisis actual. Cabe recordar que las modificaciones en las modalidades profilácticas pueden afectar los índices de proliferación de los patógenos urinarios y los patrones de resistencia a los antibacterianos. En otro metanálisis de 2009 con 5 artículos en los que se evaluaron los mismos agentes analizados en la presente ocasión se obtuvieron hallazgos similares.

En las mujeres de cualquier edad, las relaciones sexuales más frecuentes, la utilización de espermicidas o diafragma como métodos anticonceptivos y la deficiencia de estrógenos, asociada con efectos deletéreos sobre la vagina y las estructuras periuretrales, representan los principales factores de riesgo de IUR. En este sentido, se suele indicar el vaciado vesical inmediatamente después del coito con la finalidad de reducir el riesgo de introducción de bacterias en la vejiga; la eficacia de esta medida no cuenta con un aval científico franco.

En las mujeres posmenopáusicas la deficiencia de estrógenos tiene una participación esencial en el compromiso de la integridad de la mucosa de la uretra, la vejiga, la vagina y la flora vaginal. La deficiencia de estrógenos se acompaña de aumento del pH vaginal, disminución de la microflora vaginal endógena y mayor incidencia de prolapso de órganos pelvianos por debilidad de los músculos del piso de la pelvis y de la fascia endopélvica. Diversos estudios mostraron que en las mujeres posmenopáusicas la aplicación vaginal de dosis bajas de estrógenos durante 2 semanas reduce el riesgo de IUR.

El presente metanálisis en red confirma la eficacia de la administración continua de dosis bajas de diversos fármacos como estrategia de prevención de las IUR, las cuales, en ausencia de intervención, suponen un aumento del riesgo de ITU superior. Los esquemas utilizados son variables, por ejemplo, TMP-SMX 40/200 mg una vez o 3 veces por semana, nitrofurantoína 50 a 100 mg una

o 3 veces por semana y fosfomicina 3 g cada 10 días durante 6 meses. También se ha referido la utilidad de la profilaxis posterior al coito con una única dosis de nitrofurantoína de 50 mg o de TMP/SMX 40/200 mg.


Las alternativas no farmacológicas, como el jugo de arándanos y la D-manosa, son útiles para evitar las IUR. En un estudio se refirieron índices más bajos de infección en las mujeres tratadas diariamente con 50 ml de concentrado de arándanos durante 6 meses, por mecanismos que todavía no se conocen con precisión. Sin embargo, los arándanos tienen ácido hipúrico, con propiedades bacteriostáticas y, tal vez, ejercen supresión de las fimbrias de *Escherichia coli* por acción de las proantocianidinas (taninos).

La D-manosa (un azúcar simple no farmacológico), en cantidades de 2 mg por día, también sería eficaz para la prevención de las IUR, pero su uso se ve limitado por su costo elevado en comparación con la nitrofurantoína. La D-manosa se produce por oxidación del manitol y está presente en diversas frutas. Este azúcar se fija a *Escherichia coli* y motiva la separación de la bacteria de la mucosa del tracto urinario.

Los diferentes criterios de valoración aplicados en los distintos trabajos y la heterogeneidad de los productos analizados fueron limitaciones importantes para tener en cuenta en la presente revisión.

Conclusión

Los hallazgos en conjunto sugieren que la administración de nitrofurantoína, en dosis de 50 mg por día durante 6 meses, representa la mejor estrategia para la profilaxis de las IUR, por su eficacia, tolerabilidad y costo, en las mujeres no embarazadas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160338

6 - Percepciones Actuales sobre el Papilomavirus Humano y el Cáncer de Pene: Perspectivas de un Estudio Nacional

Zavaski M, Hanske J, Meyer C y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Contemporary Perceptions of Human Papillomavirus and Penile Cancer: Perspectives From a National Survey]

Canadian Urological Association Journal 13(2):32-37, Feb 2019

El análisis, indica que, si bien la mayoría de los habitantes de EE. UU. están familiarizados con el virus, muchos de ellos desconocen la vinculación entre la infección y el riesgo de cáncer de pene.

El cáncer de pene (CP), un tumor con evolución mortal, representa el 10% de todos los cánceres en los países en desarrollo. La inflamación crónica relacionada con los malos hábitos de higiene y la infección persistente por el papilomavirus humano (HPV, por su sigla en inglés) serían factores importantes de riesgo para el CP. Este cáncer es menos frecuente, pero

todavía bastante común, en los países desarrollados; la infección por HPV sería el principal factor de riesgo en estos casos. Se estima que en los Estados Unidos, el HPV es responsable de hasta 1000 nuevos casos de CP por año.

El HPV genital se transmite por contacto sexual; aunque la mayoría de las infecciones son autolimitadas, ciertos factores del hospedero y del virus se asocian con la persistencia de la infección y con aumento del riesgo de aparición de CP, cáncer vulvar, cáncer vaginal, cáncer anal y cáncer orofaríngeo. La relación entre la infección por HPV y el riesgo de cáncer de cuello uterino se conoce cada vez más en la población general; en cambio, los efectos de la infección sobre la salud masculina son mucho menos conocidos por la población. Los estudios más recientes revelaron que los hombres suelen desconocer los beneficios de la vacunación contra el HPV y, por ende, son menos proclives a vacunarse. Otras investigaciones, sin embargo, sugirieron que los riesgos asociados con la infección por HPV se conocen cada vez más. El sexo, el nivel educativo, la edad y otros factores sociodemográficos (en el contexto de la *Knowledge Gap Hypothesis*) son algunos de los elementos que contribuyen al mejor conocimiento de los aspectos vinculados con la infección.

En el presente estudio, realizado con una muestra representativa nacional, se analizó el nivel de conocimiento sobre el HPV y su vinculación con el CP en la población general de los Estados Unidos.


Sujetos y métodos

El *Health Information National Trends Survey* (HINTS) es un estudio transversal iniciado por vía telefónica en 2003 con el objetivo de conocer los patrones de cambio, las necesidades y las oportunidades de recibir información en el ámbito de la salud.

El estudio fue promulgado por el *National Cancer Institute* y permite conocer los cambios en los patrones de comportamiento y de percepción en salud a través de diversos estudios consecutivos. El ciclo 4 del HINTS 4 se realizó en línea entre agosto y noviembre de 2014. Se incluyeron los cuestionarios respondidos por 3677 participantes, con un índice de respuesta del 34.44%.

Los criterios de valoración para el presente estudio fueron la percepción y el nivel de conocimiento acerca del HPV y su asociación con el CP. Se consideraron diversas variables de influencia, entre ellas el sexo, la edad, el nivel de educación, la etnia, los ingresos económicos, la residencia, los antecedentes personales y familiares de cáncer, el tipo de seguro médico y la utilización de internet.

Se aplicaron métodos estadísticos descriptivos para las variables categóricas; las medianas y los porcentajes se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado. En modelos de regresión logística de variables múltiples se determinaron los factores predictivos del conocimiento

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

y las percepciones en relación con el HPV y el CP, con estratificación por sexo. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Resultados

Para el presente estudio se utilizó la información proporcionada por los participantes del ciclo 4 del HINTS 4 ($n_{\text{no ponderada}} = 3376$; $n_{\text{no ponderada}} = 1370$ hombres, 48.9%; $n_{\text{no ponderada}} = 2006$ mujeres, 51.1%). El 82.5% de los participantes tenían menos de 65 años, 66.6% eran blancos no hispanos y 53.7% estaban casados. El índice de cobertura médica fue del 87.3%; el 8.5% de los enfermos refirió antecedentes personales de cáncer, en tanto que el 70.9% presentaba antecedentes familiares de cáncer.

El 64.4% de los participantes dijo tener conocimientos acerca del HPV, pero el 55.2% no estuvo seguro acerca del riesgo de CP relacionado con la infección. El 29.5% de los sujetos respondió conocer la vinculación, pero el 5.3% respondió negativamente.

La posibilidad de haber escuchado alguna vez acerca del HPV fue menor en los hombres respecto de las mujeres (*odds ratio* [OR] = 0.32; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.24 a 0.43). La probabilidad de información fue más baja en los sujetos de más de 65 años (OR = 0.38; IC 95%: 0.27 a 0.53); en los participantes afroamericanos (OR = 0.46; IC 95%: 0.27 a 0.78), asiáticos (OR = 0.25; IC 95%: 0.11 a 0.55) y de otras razas (OR = 0.31; IC 95%: 0.12 a 0.84); en los sujetos casados (OR = 0.59; IC 95%: 0.43 a 0.81); en las personas con menor nivel educativo (OR = 0.38; IC 95%: 0.17 a 0.85); en los pacientes con antecedentes personales de cáncer (OR = 0.65; IC 95%: 0.44 a 0.95), y en los sujetos sin acceso a internet (OR = 0.59; IC 95%: 0.40 a 0.87).

En cambio, la probabilidad de conocimiento sobre el HPV fue más alta en los sujetos con hijos (OR = 1.86; IC 95%: 1.22 a 2.82), con mayores ingresos económicos (OR = 1.83; IC 95%: 1.08 a 3.11), con residencia urbana (OR = 1.85; IC 95%: 1.14 a 3.0) y con antecedentes familiares de cáncer (OR = 1.85; IC 95%: 1.28 a 2.67). Ninguna de las variables analizadas se asoció con el conocimiento de la vinculación entre el HPV y el CP.


Discusión

El HPV genital se adquiere por vía sexual en algún momento de la vida en la mayoría de los adultos jóvenes. La infección aumenta de manera considerable el riesgo de aparición de diversos tumores, incluido el CP. Sin embargo, a diferencia de la relación que existe entre el HPV y el riesgo de cáncer cervical, la asociación entre la infección y el CP es mucho menos conocida en la población general. Esta situación quedó claramente confirmada en el presente estudio, realizado en una muestra representativa de la población adulta de los Estados Unidos.

La primera vacuna contra el HPV destinada a prevenir el cáncer de cuello uterino se aprobó en ese país en 2006; a partir de ese momento, el conocimiento acerca de la vinculación entre el virus y este tipo de tumor aumentó con rapidez. En el estudio HINTS de 2013, los dos tercios de los enfermos de ambos sexos y de distintas clases sociales respondieron que conocían esa asociación. Asimismo, diversos metanálisis mostraron beneficios importantes con los programas de educación sobre los índices de rastreo del cáncer de cuello uterino. Aunque los resultados serían similares en la población masculina, en cuanto a la prevención del CP, el cambio todavía no se ha producido. En la presente investigación solo una minoría de hombres y mujeres dijeron conocer la asociación entre la infección por HPV y el riesgo de CP. Los mismos hallazgos fueron referidos previamente por otros grupos. La mayoría de los habitantes tampoco conocen el riesgo de mortalidad asociado con el CP. La edad y el sexo no explican estos fenómenos. En el presente trabajo los hombres de más edad (y, por lo tanto, con mayor riesgo de presentar CP) fueron los que, con menor frecuencia, refirieron conocer el riesgo, mientras que las mujeres fueron las más informadas sobre la enfermedad por HPV en conjunto. Sin duda, las campañas educativas a nivel poblacional serían de gran ayuda para revertir la situación actual. Cabe destacar que la práctica de vacunar a los adolescentes para evitar la aparición de cánceres relacionados con el HPV está en aumento. Incluso así, los índices de inmunización completa con 3 dosis de la vacuna contra el HPV son todavía muy bajos; según las estimaciones de los CDC, de solo el 37.6% en las adolescentes y del 13.9% en los adolescentes. La identificación de los factores que obstaculizan la implementación de las medidas profilácticas representa un objetivo importante desde el punto de vista de la salud pública.

Conclusión

La mayoría de los participantes del presente estudio dijeron conocer que la infección por HPV es una enfermedad de transmisión sexual, pero se comprobó un nivel importante de desconocimiento acerca de la asociación entre el HPV y el CP. Menos del 30% de las mujeres y de los hombres familiarizados con el HPV refirieron conocer la vinculación entre el virus y el riesgo de CP. La implementación de programas de educación para aumentar los índices de vacunación es un objetivo fundamental en salud pública. Los profesionales de atención primaria y los especialistas cumplen un papel decisivo en este sentido.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160331

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos de Urología



Ingrese a

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

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

7 - Clomipramina a Demanda para el Tratamiento de la Eyaculación Precoz

Choi J, Kang S, Kim S y colaboradores

The Journal of Urology 201(1):147-152, Ene 2019

Los criterios diagnósticos de la *International Society for Sexual Medicine* (ISSM) definen la eyaculación precoz (EP) constitucional como la que ocurre siempre, o casi siempre, aproximadamente un minuto después de la penetración vaginal, y a la EP adquirida como una reducción clínicamente significativa del tiempo de latencia hasta la eyaculación, a menudo menor de 3 minutos. Las definiciones incluyen también la incapacidad de retrasar la eyaculación en casi todas las penetraciones vaginales, y la aparición de consecuencias personales negativas, como malestar psicológico, enojo, frustración y aversión de la intimidad sexual. Se ha informado que la prevalencia de EP está entre 2% y 5%.

Los antidepresivos tricíclicos han sido utilizados por muchos años para enfermedades psiquiátricas como la depresión o el trastorno obsesivo compulsivo. Se ha observado, en pacientes que reciben clomipramina, la aparición de trastornos de la eyaculación (en el hombre) y de anorgasmia (en las mujeres). Esta observación ha llevado a estudiar la efectividad de la clomipramina a demanda sobre la EP. Se ha evaluado en estudios de fase II que la administración del fármaco en dosis de 15 mg es eficaz, sin efectos adversos significativos, incluso en forma intermitente a largo plazo.

En el presente estudio de fase III, los autores tuvieron el objetivo de confirmar la eficacia de la clomipramina a demanda y su seguridad, como tratamiento de la EP.

Este estudio multicéntrico, aleatorizado y con doble enmascaramiento fue realizado en 5 centros médicos de Corea. Se llevó a cabo de acuerdo con las guías de buenas prácticas clínicas y con las recomendaciones *International Conference on Harmonization* (ICH). El trabajo fue aprobado por los comités institucionales de ética y se obtuvo el consentimiento informado de los participantes.

El estudio tuvo una duración de 20 semanas. La fase de prealeatorización constó de un período de 8 semanas para reposo farmacológico y para evaluación, seguido de un período de tratamiento de 12 semanas. La última visita de seguimiento ocurrió una semana después de finalizado el período de tratamiento.

Se consideraron aptos para la incorporación al estudio los pacientes de entre 20 y 65 años, con EP con un puntaje en la *Premature Ejaculation Diagnostic Tool* (PEDT) mayor de 9, con relación monógama estable con una mujer por al menos los 6 meses previos. Se solicitó a los participantes que tuvieran relaciones sexuales sin tratamiento en por lo menos 4 días y se seleccionaron los participantes que informaron un

tiempo de latencia para la eyaculación intravaginal (IELT, *Intravaginal Ejaculation Latency Time*) menor de 2 minutos en al menos el 75% de las relaciones sexuales.

Se excluyeron los pacientes con disfunción eréctil (índice IIEF \leq 21), con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, con hipertensión arterial no controlada, con diabetes no controlada, con enfermedades psiquiátricas o neurológicas graves, con antecedentes infecciosos, traumáticos o posoperatorios con relación a la EP, con glaucoma, o con enfermedad hematológica, renal, hepática o tiroidea significativa. Se excluyeron también los pacientes que recibían antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y los sujetos con hipersensibilidad conocida a los antidepresivos tricíclicos. No se permitió durante el estudio la utilización de andrógenos, antiandrógenos, anticoagulantes, anticolinérgicos y bloqueantes adrenérgicos.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron asignados en forma aleatoria para recibir clomipramina 15 mg o un placebo (relación 2:1). La clomipramina debía ser ingerida entre 2 y 6 horas antes de la relación sexual, con un máximo de una dosis por día. La variable principal de resultado fue el cociente de variación del IELT entre el valor al final del tratamiento y el valor basal. Las variables secundarias de resultado fueron el porcentaje de variación del IELT, la media del cambio en el IELT, la diferencia en el puntaje PEDT, el cambio en el índice IIEF y la diferencia del intervalo de tiempo entre coitos. Los eventos adversos fueron informados por los pacientes en cada visita de control.

Se realizó transformación logarítmica del IELT, debido a distribución no normal de los valores registrados. Las variables continuas se presentan como medias \pm desviaciones estándar (DE) y las variables categóricas como proporciones. Las diferencias de los valores del IELT fueron analizadas con la prueba de la *t* de Student. Las variables de seguridad fueron evaluadas con la prueba de *chi* al cuadrado o con la exacta de Fisher. Los signos vitales fueron analizados con ANOVA. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Se evaluaron inicialmente 192 pacientes, de los cuáles 33 no cumplieron los criterios de inclusión. Los 159 individuos restantes fueron asignados en forma aleatoria para recibir clomipramina ($n = 106$) o un placebo ($n = 53$). Siete pacientes no completaron la evaluación postratamiento, por lo que el análisis final por intención de tratar se hizo sobre 152 sujetos (clomipramina: 102; placebo: 50).

La media de edad en la cohorte fue de 47.0 \pm 9.3 años. La duración promedio de la EP fue de 12.1 \pm 9.4 años y la media del IELT basal fue 67.0 \pm 29.5 s. El 50.3% de los pacientes ($n = 81$) informó EP constitucional, presente desde la primera experiencia sexual y persistente a lo largo de la vida. El puntaje



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

PEDT inicial fue 15.4 ± 3.1 y el índice IIEF fue 27.2 ± 2.7 . No hubo diferencia significativa en los valores basales entre los 2 grupos de estudio.

El cociente IELT inicial/IELT final se incrementó significativamente en el grupo de clomipramina al final de las 12 semanas de tratamiento, en comparación con el grupo control (4.4 ± 5.3 frente a 2.7 ± 2.0 , $p < 0.05$). El cambio en el IELT del grupo clomipramina fue 192.5 ± 247.8 s, frente a 86.5 ± 102.8 s del grupo placebo. El análisis comparativo de los IELT en ambos grupos mostró que el grupo de clomipramina registró incrementos significativamente mayores en todos los puntos temporales (todos los valores de $p < 0.05$). La diferencia en el puntaje PEDT entre los 2 grupos fue significativa, a favor del grupo de clomipramina ($p < 0.001$).

Los pacientes del grupo de clomipramina experimentaron mayor cantidad de efectos adversos, pero el fármaco fue bien tolerado y no se observaron eventos adversos graves. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (15.7%) y mareos (4.9%). Siete pacientes del grupo de clomipramina se retiraron del estudio por los efectos adversos.

Las modalidades de tratamiento para la EP han incluido abordajes psicológicos, estrategias conductuales y agentes tópicos. Las 2 primeras de estas modalidades han mostrado beneficios de corto plazo y pueden ser útiles para los pacientes que no desean tratamientos farmacológicos. Sin embargo, estos abordajes no se han asociado con beneficios a largo plazo. Los agentes tópicos, principalmente los anestésicos locales, son la forma más antigua de tratamiento de la EP, aunque pocos estudios controlados han evaluado su efectividad. Los anestésicos locales desensibilizan el glande y prolongan el tiempo de latencia hasta la eyaculación, sin afectar la sensación de eyaculación en sí. Sin embargo, el uso prolongado de anestésicos tópicos puede causar disfunción eréctil por ausencia de sensibilidad peniana.

Los tratamientos sistémicos utilizados para la EP incluyen ISRS, tramadol, clomipramina e inhibidores de la PDE-5. Los ISRS son indicados para trastornos depresivos, pero actúan también sobre la EP. Se utilizan en general los ISRS de efecto prolongado, como la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina.

El tramadol es un analgésico opioide de uso oral con efectos combinados de activación del receptor opioide y de inhibición de la recaptación de serotonina y de noradrenalina. El tramadol tiene varias interacciones potencialmente peligrosas (depresión respiratoria), especialmente cuando se utiliza en combinación con alcohol, con analgésicos o con psicofármacos. Los inhibidores de la PDE-5 (sildenafil, tadalafilo, vardenafil) han sido utilizados para tratar la disfunción eréctil y la EP, pero no hay estudios controlados sobre su efectividad.


La mayoría de los estudios sobre clomipramina y EP se han centrado en la eficacia de un régimen continuo. Dados los altos costos y el riesgo de efectos colaterales, varios grupos han estudiado regímenes de administración discontinua a demanda. Los estudios preliminares de fase II indicaron que la dosis de

clomipramina de 15 mg era similar, en términos de riesgos y de beneficios, a dosis mayores del fármaco.

Los hallazgos principales de este estudio de fase III fueron: 1) los pacientes del grupo de clomipramina mostraron aumento significativo del IELT frente al grupo placebo, luego de 12 semanas de administración; 2) el puntaje PEDT de gravedad de la EP fue significativamente menor en el grupo de clomipramina al final del estudio; 3) la clomipramina en dosis de 15 mg fue bien tolerada. La mayoría de los efectos adversos fueron similares a los observados con otros antidepresivos tricíclicos (náuseas, mareos), y se controlaron sin tratamiento específico.

Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio, como que la selección de pacientes no utilizó las últimas definiciones diagnósticas recomendadas, lo que puede limitar la generalización de los resultados. Por otro lado, la EP constitucional y la EP adquirida podrían ser 2 trastornos con mecanismos fisiopatológicos diferentes, por lo que serían necesarias investigaciones que enfocaran específicamente en cada una de estas poblaciones.

En conclusión, el tratamiento a demanda durante 12 semanas con clomipramina 15 mg produjo una mejoría significativa en la EP, con buena tolerabilidad y con escasos efectos adversos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160346

8 - Opciones para el Tratamiento de los Pacientes con Cistitis Hemorrágica por Radiación

Goucher G, Saad F, Lukka H, Kapoor A

Canadian Urological Association Journal 13(2):15-23, Feb 2019

La cistitis hemorrágica se caracteriza por la presencia de hematuria, síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y daño urotelial. La cistitis hemorrágica inducida por radiación (CHR) es un efecto adverso observado en los pacientes que recibieron terapia radiante debido a la presencia de un carcinoma urológico o ginecológico. En general, la CHR no constituye un proceso patológico agudo. De hecho, se informó la aparición de síntomas hasta 20 años después de la terapia radiante. La frecuencia de CHR varía de acuerdo con el cuadro clínico. Según lo informado, puede alcanzar el 21%, 6.7% y 47% en los pacientes con antecedente de cáncer de próstata, cervical o de vejiga, respectivamente.

Se cuenta con estrategias para reducir los efectos de la radiación sobre la vejiga, como la valoración de la dosis aplicada sobre las estructuras vulnerables. Se cree que el mecanismo responsable del daño generado por la radiación sobre la vejiga es multifactorial y se vincula con la creación de radicales libres. En los estudios histológicos se observan aumento de la proliferación del urotelio, daño de las uniones celulares y aumento

de la permeabilidad urotelial que se asociarían con la aparición de síntomas urinarios. También se informó que la radiación genera edema muscular difuso, telangiectasias, hemorragia submucosa y fibrosis intersticial. Esto puede derivar en isquemia y cambios necróticos que favorecen la revascularización mediada por vasos superficiales frágiles cuya rotura generaría la CHR. Hasta el momento, no hay consenso sobre el tratamiento de los pacientes con CHR.

El objetivo de este estudio fue evaluar la información sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con CHR.

Los autores seleccionaron estudios efectuados en pacientes con CHR mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed, Medline y *Cochrane Library*, entre otras fuentes.

Ante la presencia de hematuria en un paciente con antecedente de terapia radiante es necesario descartar causas secundarias para arribar al diagnóstico definitivo. Según los resultados de un estudio en pacientes con cáncer de próstata tratados con braquiterapia que presentaban hematuria, el 9.6% presentaba un tumor vesical, en tanto que en el 7% se observó cistitis por radiación. La evaluación mediante citoscopia fue normal en la mayoría de los casos, pero en una proporción notoria pudo observarse la etiología del síntoma. Se recomienda evaluar el antecedente terapéutico y efectuar un examen físico que incluya las regiones abdominal y pélvica. Asimismo, deben efectuarse pruebas de laboratorio que permitan descartar trastornos de la coagulación, entre otros hallazgos.

Todos los pacientes con hematuria y riesgo de cáncer deben evaluarse mediante imágenes, de ser posible con urograma por tomografía computarizada (TC) con el fin de evaluar el tracto urinario superior, además de la evaluación citoscópica y la toma de biopsias ante la observación de lesiones potencialmente malignas. Como primera medida terapéutica en los pacientes con síntomas leves, se recomienda la irrigación vesical con solución salina, ya que permite resolver los síntomas si hay retención urinaria o trastornos locales de la coagulación.

En presencia de hematuria, todos los pacientes deberían ser evaluados al menos una vez mediante citoscopia. Esta evaluación permite identificar lesiones sospechosas y tomar biopsias con el fin de diagnosticar las neoplasias y aplicar los tratamientos correspondientes. En los pacientes con CHR de inicio reciente, el tratamiento puede realizarse mediante la aplicación de láser o el uso endoscópico de fármacos hemostáticos. Hasta el momento, no es posible efectuar recomendaciones sobre su empleo. Es necesario contar con más estudios de seguimiento a largo plazo que permitan recomendar un esquema terapéutico satisfactorio.

En los pacientes con hematuria clínicamente

significativa, persistente o recurrente, puede optarse por el uso de fármacos por vía intravesical. La irrigación con aluminio es una estrategia terapéutica simple y de fácil aplicación para los pacientes con CHR. Su inicio de acción es relativamente rápido y, en general, resulta bien tolerada. No obstante, se recomienda precaución en los pacientes con disfunción renal. El ácido hialurónico es un mucopolisacárido cuya instilación permite reparar los glucosaminoglucanos de la pared vesical afectados por la terapia radiante. De acuerdo con los datos disponibles, su aplicación intravesical alivia los síntomas de CHR y los STUI, pero su inicio de acción es lento y no se cuenta con información sobre su uso en pacientes con hematuria grave. Esto limita el empleo del ácido hialurónico en los pacientes con cuadros agudos. Otras opciones para el tratamiento intravesical incluyen la instilación del antifibrinolítico ácido épsilon-aminocaproico, que mejoró la hematuria en los pacientes con hemorragias vesicales de difícil tratamiento, aunque se carece de estudios actuales sobre su empleo. También se mencionó la instilación intravesical de prostaglandinas en pacientes con cistitis hemorrágica secundaria al uso de ciclofosfamida. Tampoco hay estudios suficientes que permitan efectuar recomendaciones al respecto.

Entre las opciones para el tratamiento sistémico de los pacientes con CHR se destaca la terapia con oxígeno hiperbárico. Su uso se fundamenta en la observación de endarteritis obliterante generada por la radiación, que provoca hipoxia, isquemia y fibrosis vesical, fragilidad de vasos superficiales y hemorragias recurrentes. La eficacia y la seguridad de la terapia con oxígeno hiperbárico quedaron demostradas en diferentes estudios en pacientes con CHR que no respondieron a los tratamientos locales, aunque su empleo se ve limitado debido a cuestiones relacionadas con la accesibilidad y los recursos humanos y económicos disponibles. El pentosano polisulfato sódico es un polisacárido semisintético que se administra por vía oral, se adhiere a la mucosa vesical y refuerza su contenido de glucosaminoglucanos. El efecto se asemeja al observado ante el uso intravesical de ácido hialurónico. Según lo informado, resulta eficaz en los pacientes con cistitis intersticial y reduce la hematuria. Además, es un fármaco seguro y bien tolerado. Sin embargo, el inicio de acción es lento y no resulta útil en los pacientes con CHR grave o aguda. El uso de otros fármacos por vía sistémica aún se encuentra en fase experimental y no es posible efectuar recomendaciones terapéuticas formales.

En el caso de la hematuria persistente, resistente al tratamiento y potencialmente mortal, es posible realizar la embolización transarterial selectiva y superselectiva. Esta estrategia permite evitar la cirugía radical y es segura y bien tolerada en comparación con otros procedimientos, aunque no está exenta de riesgos. Constituye una opción viable para el control de la CHR en los pacientes que no responden a las terapias menos invasivas. El uso intravesical de formalina se emplea desde la década de 1960 en los pacientes con hemorragia vesical. El mecanismo de acción consistiría



en la oclusión capilar y la fijación de proteínas a nivel urotelial. No obstante, su aplicación es dolorosa y debe tener lugar en un contexto quirúrgico, con anestesia local o general. Si bien tiene una acción rápida, genera un nivel significativo de morbilidad. Por lo tanto, solo se recomienda su empleo en los pacientes que no responden a otros tratamientos menos invasivos. Es fundamental evitar el reflujo hacia el tracto superior y evaluar la aparición de efectos adversos como las obstrucciones de la vía urinaria. Un pequeño porcentaje de pacientes presentan cistitis hemorrágica resistente al tratamiento conservador y potencialmente mortal, y requieren un abordaje quirúrgico. La derivación urinaria, con cistectomía o sin ella, puede ser útil, pero tiene un nivel considerable de morbilidad. En consecuencia, solo debe utilizarse en los pacientes que no respondieron a otros tratamientos.

Hasta el momento, no es posible indicar la superioridad de un tratamiento frente a otro en los pacientes con CHR. Esto se debe a la falta de información de calidad y consensuada que permita definir una jerarquía de opciones terapéuticas. En líneas generales, y de ser posible, el tratamiento inicial no debe ser invasivo, para luego elegir opciones más invasivas en ausencia de respuesta. No obstante, dado que la presentación clínica de los pacientes con CHR es variable, el uso de un algoritmo terapéutico lineal sería insuficiente.

Los autores proponen la división de los pacientes con CHR en grupos de acuerdo con la gravedad clínica y la morbilidad asociada. En una primera instancia, se recomienda descartar otras causas de cistitis hemorrágica y corregir los cuadros clínicos que así lo permitan, como infecciones, carcinomas y coagulopatías. Luego de una evaluación completa, se procede a aplicar tratamientos como la irrigación vesical continua y la hidratación. Si es necesario, se realizan transfusiones o se aplica un tratamiento mediante citoscopia. En segundo lugar, se incluyen los pacientes con hematuria clínicamente significativa, persistente o recurrente, que pueden ser tratados mediante irrigación continua o discontinua y eliminación de coágulos sanguíneos. En general, los tratamientos de este tipo son bien tolerados y seguros. En esta instancia se recomienda la aplicación de aluminio intravesical y la terapia con oxígeno hiperbárico, ácido hialurónico o pentosano polisulfato sódico, según las características de cada paciente. Por último, los pacientes con cuadros resistentes al tratamiento y potencialmente mortales requieren embolización transarterial, instilaciones de formalina y, en ausencia de respuesta, un abordaje quirúrgico.

Los pacientes con CHR son difíciles de tratar porque suelen presentar una condición clínica desfavorable. La aplicación de las diferentes opciones terapéuticas dependerá de las características de cada paciente. Se espera que la obtención de más información permita efectuar recomendaciones definitivas para el abordaje terapéutico de estos enfermos.

9 - Conversión de Márgenes Tumorales Positivos en Negativos y Evolución en Pacientes Sometidos a Prostatectomía Radical por Cáncer de Próstata

Pak S, Park S, Ahn H y colaboradores

BJU International 123(5):811-817, May 2019

El análisis por congelación (AC) de los cortes tisulares durante la cirugía es una práctica habitual, ya que permite determinar el estado de los márgenes quirúrgicos. En los pacientes sometidos a una prostatectomía radical (PR) por cáncer de próstata, la presencia de márgenes positivos motiva una mayor resección para lograr la conversión en márgenes negativos. Sin embargo, algunos autores consideran que este estudio no es adecuado en los pacientes sometidos a PR por su escasa sensibilidad (un porcentaje considerable de márgenes positivos no se detectan). Además, la resección posterior del tejido blando tumoral en la región posterolateral o anterior de la próstata suele ser complicada.

En el presente estudio se realizó un AC de los márgenes tisulares de la región periuretral y del cuello vesical, regiones en las que se torna difícil la demarcación del tejido prostático; sin embargo, la extirpación del tejido adyacente a la uretra y el cuello vesical es mucho más sencilla. En objetivo principal del presente estudio fue valorar las consecuencias de la conversión de márgenes de tejido blando histológicamente positivos en márgenes negativos en las regiones mencionadas, en la supervivencia libre de recurrencia bioquímica (SLRB) y la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD). También se determinaron las indicaciones precisas del AC en el contexto de la PR.

Se evaluaron 2013 pacientes sometidos a PR en el *Asan Medical Center*, entre 2007 y 2016. Los niveles séricos de antígeno prostático específico (APE) se analizaron con intervalos de 3 meses tras la cirugía durante los primeros 2 años, cada 6 meses en los años 3 y 4 y, posteriormente, una vez por año. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 61.3 meses; la recurrencia bioquímica se estableció en los que presentaron 2 incrementos consecutivos de la concentración de APE ≥ 0.2 ng/ml después de la PR.

Los pacientes se clasificaron en tres grupos según el estado de los márgenes tisulares: márgenes quirúrgicos negativos (MQN), conversión de márgenes quirúrgicos positivos (MQP) en MQN (MQP/MQN) y márgenes quirúrgicos que persistieron positivos (MQPP). Durante la cirugía se realizaron biopsias por congelación de la uretra prostática y del cuello vesical; cuando se observaron células atípicas se amplió la resección tisular hasta que se obtuvieron MQN, a excepción de los casos con MQPP después de 2 resecciones adicionales. El AC completo demora alrededor de 15 minutos. El estado definitivo del margen quirúrgico se determinó en la totalidad de la muestra obtenida por PR.

Las variables continuas y categóricas se compararon con pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado, respectivamente. Las consecuencias de la conversión

de MQP en MQN sobre la evolución oncológica se determinaron con curvas de Kaplan-Meier y pruebas del orden logarítmico. Mediante modelos proporcionales de Cox se identificaron los factores pronósticos. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

El índice total de MQP fue del 24.9%; en el análisis según el estadio anatomopatológico, los índices fueron del 10.8% en los tumores pT2, del 36.6% en los tumores pT3a y del 52.7% en los tumores pT3b. El AC fue inicialmente negativo en 1799 pacientes; se registró conversión de MQP en MQN en 139 enfermos y se observaron MQPP en 75 casos.

Entre los 1799 pacientes que inicialmente tuvieron MQN se comprobaron MQP en 49 enfermos (2.7%). Al comparar los resultados del AC y del análisis definitivo, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del AC fueron de 78.1%, 97.8%, 97.3% y 81.8%, respectivamente.

Los índices de SLRB a los 5 años en los pacientes con MQN, MQP/MQN y MQPP fueron de 89.6%, 85.1% y 57.1%, en ese orden ($p < 0.001$). Al considerar el estadio histopatológico, los índices de SLRB a los 5 años en los enfermos con tumores pT2 en los grupos con MQN, MQP/MQN y MQPP fueron de 93.8%, 94.8% y 72.5%, respectivamente ($p < 0.001$), en tanto que en los enfermos con lesiones pT3, los valores fueron de 77.9%, 70.1% y 49.9%, en el mismo orden ($p < 0.001$). No se registraron diferencias significativas en los índices de SLRB entre los pacientes de los grupos MQP/MQN y MQN con lesiones pT2 ($p = 0.800$) o pT3 ($p = 0.380$).

Los índices globales de SLMD a los 7 años en los pacientes con MQN, MQP/MQN y MQPP fueron de 97.8%, 99.1% y 89.4%, respectivamente ($p < 0.001$). No se registraron diferencias significativas en los índices de SLMD a los 7 años en los enfermos con tumores pT2 de los tres grupos (98.6%, 100% y 96.9% en los sujetos con MQN, MQP/MQN y MQP, respectivamente; $p = 0.616$). Sin embargo, en los individuos con tumores pT3 los índices de SLMD a los 7 años en los pacientes con MQN y con MQP/MQN fueron significativamente más altos respecto de los observados en los enfermos con MQPP (95.7%, 98% y 86.7%, en orden respectivo; $p = 0.023$).

Con el objetivo de identificar a los enfermos con mayores posibilidades de beneficiarse con la conversión de MQP en MQN, los índices de SLRB se analizaron según la clasificación del riesgo sugerida por la *National Comprehensive Cancer Network*. En el grupo de MQP/MQN se observaron índices de SLRB a los 5 años similares a los de los enfermos con MQN, en pacientes con enfermedad de riesgo bajo (96.3% contra 95.8%; $p = 0.752$) y de riesgo intermedio (91.1% contra 82.8%; $p = 0.291$). Sin embargo, el índice en el grupo de MQP/MQN fue significativamente más bajo que en el grupo de MQN en los sujetos con

enfermedad de alto riesgo (73.2% contra 54.7%; $p = 0.042$).

En los análisis de variables múltiples, la conversión de MQP/MQN (*hazard ratio* [HR] = 0.624; $p = 0.033$) fue un factor predictivo independiente de la recurrencia bioquímica; los niveles de APE, el índice de Gleason y el estadio pT también fueron factores de predicción. En cambio, el estado MQP/MQN no se asoció, de manera significativa, con la SLMD ($p = 0.254$).

La identificación de los MQP, un fenómeno bastante común, durante la PR es clínicamente importante, ya que representa un factor predictivo independiente de recurrencia de la enfermedad. En el estudio el índice de MQP fue del 25%, superior al referido en los estudios previos, probablemente como consecuencia del porcentaje alto de pacientes con pT3 (pT3a, 27.7%; pT3b, 8.3%) y tumores de alto grado (8 a 10 puntos de la escala de Gleason, 13.5%) y de enfermos de alto riesgo (23.4%).

El AC tiene por objetivos determinar el estado de los márgenes tumorales, optimizar la preservación de las estructuras nerviosas y establecer el estadio ganglionar. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad del procedimiento han sido muy variables en los distintos ensayos. Además, todavía no hay consenso en relación con las localizaciones anatómicas que deberían analizarse para obtener los mayores beneficios.

Algunos trabajos estudiaron la utilidad del AC en la reducción de los MQP, pero sólo en algunas investigaciones se determinaron los efectos de la conversión de MQP en MQN en cuanto a la evolución oncológica; los resultados tampoco fueron homogéneos.

En la presente investigación el AC y la conversión de MQP en MQN en la región de la uretra prostática y del cuello vesical (regiones que carecen de banda fibromuscular) se asociaron con mejoría de la SLRB a los 5 años en los pacientes con tumores pT2 y pT3. Inicialmente se observaron márgenes positivos en la región periuretral en 140 enfermos (7%), en la base en 63 pacientes (3.1%) y en ambas localizaciones en 11 sujetos (0.5%). La conversión de MQP en MQN se logró en el 62.1% y 74.6% de los cortes periuretrales y del cuello vesical, respectivamente; las diferencias obedecerían al temor a la incontinencia urinaria.

Los beneficios de la conversión de los márgenes sólo se observaron en los pacientes con enfermedad de bajo riesgo y de riesgo intermedio, pero no en los sujetos con enfermedad de alto riesgo, en quienes la biología inherente del tumor sería un determinante más importante de la evolución oncológica.

La resonancia magnética (RM) se reconoce, cada vez más, como un procedimiento diagnóstico de máxima utilidad para la detección, la clasificación del estadio y la programación del esquema terapéutico. Por lo tanto, podría ser de gran ayuda, antes de la cirugía, para identificar a los pacientes que podrían obtener más beneficios con el AC.

La falta de AC de la totalidad de la próstata; la duración del seguimiento, que no permitió evaluar la progresión radiográfica ni la supervivencia global, y la

no consideración de los costos asociados con el AC fueron algunas de las limitaciones del presente trabajo. Aun así, los autores consideran que sus hallazgos son clínicamente muy importantes. De hecho, la conversión de MQP en MQN en la región periuretral y el cuello vesical mejoró la SLRB y la SLMD.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160339

10 - Relación entre la Duración de los Síntomas en los Pacientes con Síndrome de Dolor Pelviano Crónico Urológico y otras Manifestaciones Clínicas

Rodríguez L, Stephens A, Naliboff B y colaboradores

Urology 124:14-22, Feb 2019

El dolor pelviano crónico, en presencia de síntomas urológicos, define el síndrome de dolor pelviano crónico urológico (SDPCU). Se ha sugerido que la duración de los síntomas predice la gravedad de estos y que la progresión en el tiempo de la gravedad sintomática refleja la progresión fenotípica de la enfermedad: del síndrome orgánico específico (vesical) al síndrome de dolor centralizado o sistémico (con compromiso de la vejiga y de otros órganos no pelvianos). Sin embargo, estas hipótesis han sido poco estudiadas y la evolución natural de la enfermedad aún no se conoce con precisión. Es posible que la duración más prolongada de los síntomas se asocie con manifestaciones clínicas más importantes y con mayor riesgo de aparición de síndromes somáticos. En este contexto, se evaluaron las asociaciones transversales entre la duración de los síntomas en el SDPCU, la gravedad de los síntomas, la presencia de entidades superpuestas de dolor crónico (ESDC) y la presencia de síntomas mentales como depresión, ansiedad y estrés en participantes del *Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network Epidemiology and Phenotyping Study*, una investigación longitudinal multicéntrica subsidiada por los *National Institutes of Health*, con la inclusión de 424 hombres y mujeres con SDPCU.

La *MAPP Research Network* abarca 8 centros en total dedicados al estudio longitudinal del SDPCU. El protocolo central (*MAPP Epidemiology and Phenotyping Study*) es un estudio longitudinal para conocer la historia natural del SDPCU tratado. Los participantes aportan datos que permiten conocer el fenotipo de la enfermedad, al inicio y a los 6 y 12 meses. En esta ocasión se utilizaron los datos basales para todos los participantes del estudio de casos y controles trans-MAPP. Se evaluó un número similar de pacientes con SDPCU de comienzo reciente (2 años o menos de duración) y con síntomas de mayor duración (> 2 años).

La muestra para los análisis incluyó a 233 mujeres y 191 hombres de 18 años o más reclutados en 6 centros de la red. Los participantes debían referir al menos 1 punto en la escala de dolor, dolor a la

presión o malestar (0 a 10 puntos) y reunir los criterios específicos para el diagnóstico del SDPCU. También debían presentar una sensación desagradable de dolor o molestia en la región pelviana o vesical, acompañada de síntomas del tracto urinario inferior, o dolor o malestar con la micción o las relaciones sexuales o en la región genital inferior la mayoría del tiempo en los 3 meses anteriores.

Los síntomas urinarios y vesicales se conocieron con el *Genitourinary Pain Index* (GUPI), con subescalas de dolor, síntomas urológicos y calidad de vida. Los síntomas urinarios y el dolor se determinaron con el *Interstitial Cystitis Symptom Index* (ICSI) y el *Interstitial Cystitis Problem Index* (ICPI); los síntomas urológicos también se evaluaron con el *American Urological Association Symptom Index* (AUASI). El *Symptom and Health Care Utilization Questionnaire* (SYM-Q), un instrumento de 12 secciones creado específicamente para el estudio, permite conocer el dolor, los síntomas urinarios, la presencia de síntomas no urológicos y el estado de ánimo. El dolor también se determinó con el *Brief Pain Inventory* (BPI).

Las manifestaciones no urológicas (ESDC) y los trastornos psicológicos se valoraron con el *Complex Multi-symptom Inventory*, la *Hospital Anxiety and Depression Scale*, la *Perceived Stress Scale*, la *Catastrophizing Scale del Coping Strategies Questionnaire*, el *Positive and Negative Affect Schedule* y el *International Personality Item Pool*.

Se tuvieron en cuenta diversas variables de influencia, entre ellas la edad, los ingresos económicos, la etnia, el nivel educativo, el estado laboral, la edad en el momento del inicio de los síntomas y la presencia de ESDC, como fibromialgia, síndrome de vejiga irritable y síndrome de fatiga crónica. Estas variables se compararon entre los pacientes con síntomas de SDPCU de menos de 2 años o de 2 o más años de duración. Las comparaciones estadísticas de las variables continuas y categóricas se realizaron con pruebas de la *t* y de *chi* al cuadrado, respectivamente, en modelos sin ajuste y en modelos de regresión lineal y logística, con ajuste por edad. En el análisis principal se evaluó la asociación entre los síntomas urológicos y no urológicos respecto de la duración del SDPCU. Todos los análisis se estratificaron según el sexo. La significación estadística se determinó en presencia de valores de $p < 0.01$ con el objetivo de reducir la probabilidad de resultados falsos positivos.

Los hombres y las mujeres con síntomas de menor duración fueron más jóvenes en el momento del reclutamiento en comparación con los pacientes con síntomas de mayor duración, pero tuvieron más edad al comienzo de los síntomas.

El 47% y 53% ($n = 90$ y 101 , respectivamente) de los hombres refirieron síntomas de menos de 2 años y de más de 2 años de duración, en ese orden; los porcentajes correspondientes en las mujeres fueron de 38% y 62% ($n = 89$ y 144). En los modelos con ajuste por edad no se observaron diferencias significativas en la etnia, el nivel de educación, el estado laboral o los

ingresos económicos entre los hombres y las mujeres con síntomas de mayor o menor duración.

No se hallaron diferencias entre los grupos según la duración sintomática en la prevalencia de ESDC. La frecuencia del síndrome de fatiga crónica tendió a ser más elevada en las mujeres (*odds ratio* ajustado = 1.04 por año) por cada año adicional de síntomas de SDPCU ($p = 0.0095$). En los varones, la duración más prolongada de los síntomas de SDPCU no se asoció con la presencia simultánea de síndrome de fatiga crónica, fibromialgia o síndrome de vejiga irritable.

Solo en los hombres los síntomas urinarios ligeramente más importantes se asociaron con una duración más prolongada del SDPCU. Los hombres con síntomas de 2 años o más de duración tuvieron puntajes más desfavorables en el ICSI y el AUASI y más síntomas relacionados con el vaciado vesical. También presentaron mayor urgencia miccional y gravedad sintomática, según los puntajes del GUPI *Urinary*, el GUPI Total y el ICPI, y dolor más intenso; sin embargo, las diferencias no fueron significativas. No se observaron diferencias importantes en los síntomas urológicos o el dolor, en relación con la duración de los síntomas, en las mujeres. Por ende, las diferencias sintomáticas entre los enfermos con manifestaciones clínicas de menor duración o de duración más prolongada fueron leves y, probablemente, de relevancia clínica mínima.

En las mujeres los síntomas psicológicos y la capacidad para afrontar la enfermedad tendieron a mejorar en relación con los síntomas más prolongados; la relación fue parcialmente atribuible a la edad y las diferencias fueron leves y no significativas a nivel de $p = 0.01$. Las mujeres con síntomas de 2 años de duración o más refirieron menos estrés y menor compromiso del estado de ánimo respecto de aquellas con enfermedad de menor duración. En los hombres, los puntajes promedio de depresión fueron más altos en los que tenían síntomas de 2 años o más de duración respecto de aquellos con síntomas de menos tiempo de duración ($p = 0.045$) después de considerar la edad; no obstante, la diferencia no fue significativa.

En los análisis exploratorios, con aplicación de umbrales alternativos para la duración de los síntomas como variable continua, se observó mayor gravedad para la mayoría de los síntomas urológicos en los hombres hasta alrededor de los 15 años de enfermedad, fenómeno que no se registró en las mujeres. En estas los síntomas no urológicos disminuyeron a medida que la duración de la enfermedad fue mayor, hasta los 5 años, y luego aumentaron gradualmente a niveles más altos cuando la enfermedad tuvo unos 20 años de duración. La prevalencia de otras ESDC no aumentó en las distintas categorías de duración sintomática. No se observaron asociaciones importantes entre la duración de los síntomas y la presencia de ESDC.

Los hombres, pero no las mujeres, con síntomas de SDPCU de 2 años o más de duración tienen síntomas más graves que aquellos con síntomas de menos de 2 años de duración. Sin embargo, la prevalencia

de ESDC fue similar en los 2 grupos de duración sintomática.

Si bien en la práctica diaria se acepta que la gravedad de los síntomas en los pacientes con SDPCU se asocia con la duración de la enfermedad, los resultados del presente estudio no confirman esta teoría; de hecho, la vinculación mencionada solo se observó en algunos subgrupos de enfermos.

La duración de los síntomas no se asoció con la gravedad del dolor en los enfermos de ambos sexos; solo los varones con síntomas urinarios más graves presentaron SDPCU de mayor duración. Aunque este fenómeno podría obedecer a la aparición de hiperplasia prostática benigna en los hombres de edad avanzada, los análisis exploratorios mostraron síntomas urológicos más graves a medida que transcurrieron alrededor de 15 años de evolución de la enfermedad, pero no con posterioridad. Esta asociación no se encontró en las mujeres. Las diferencias podrían atribuirse, al menos en parte, a diferencias en los síntomas del SDPCU vinculadas con el sexo, a diferencias para afrontar la enfermedad en relación con la duración de los síntomas, o a diferencias biológicas o fisiopatológicas entre hombres y mujeres con SDPCU.

No se hallaron indicios que avalen la teoría de la progresión sintomática en el tiempo a un síndrome de dolor centralizado en la mayoría de los pacientes con SDPCU. Tampoco se confirmó la supuesta asociación temporal entre la duración de los síntomas y la presencia de comorbilidades. No se observó una vinculación entre la duración de los síntomas y su gravedad en las mujeres y la asociación en los hombres solo fue moderada. La presencia de síntomas centralizados se relacionó con síntomas más graves y con la enfermedad de inicio precoz, pero no con la duración de las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, los hallazgos del presente estudio transversal no avalan una progresión temporal en la mayoría de los enfermos de una entidad orgánica específica a un síndrome centralizado. El SDPCU y las ESDC podrían representar manifestaciones de un proceso fisiopatogénico similar en ciertos subgrupos de enfermos o reflejar factores comunes de riesgo. La fase longitudinal del estudio será de gran valor para confirmar los datos obtenidos en el presente ensayo transversal.

La duración de los síntomas del SDPCU no parece determinar la intensidad del dolor; sin embargo, los hombres con síntomas de 2 años o más de duración refieren síntomas urinarios más graves que los pacientes con síntomas de menos tiempo de duración. En cambio, la duración de los síntomas no se vincula con la prevalencia de síndromes somáticos concomitantes.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 8 (2019) 28

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué fármaco, además del docetaxel, tiene un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm)?	A) La abiraterona. B) La enzalutamida. C) El cabazitaxel. D) El radio-223. E) Todas las respuestas anteriores son correctas.
2	¿Cuál o cuáles de las siguientes alteraciones están comprendidas dentro del síndrome de dolor pelviano crónico urológico?	A) Cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical. B) Prostatitis crónica/dolor pelviano crónico. C) Vejiga neurogénica. D) A y B son correctas. E) Todas son correctas.
3	Señale el enunciado correcto en relación con la posibilidad de realizar cirugía preservadora de nefronas en los pacientes con tumores de células renales:	A) La terapia neoadyuvante se asocia con este objetivo en todos los enfermos. B) La terapia neoadyuvante no se asocia con este objetivo en ningún caso. C) Todavía no se dispone de resultados firmes en relación con la eficacia y seguridad de la terapia neoadyuvante. D) Los estudios con axitinib mostraron resultados desalentadores. E) El rituximab sería particularmente eficaz en este contexto.
4	En relación con la cirugía para el prolapso vaginal anterior, señale la opción correcta:	A) El prolapso pelviano es el descenso de uno o más componentes de la pared vaginal. B) El tratamiento quirúrgico más frecuente es la colporrafia anterior. C) La reparación del cistocele con tejido nativo evita la morbilidad grave de las mallas transvaginales. D) La reparación del cistocele con tejido nativo es segura, efectiva y actúa sobre el alivio de los síntomas. E) Todas son correctas.
5	¿Cuál de los siguientes agentes es particularmente útil para el tratamiento de las mujeres sanas no embarazadas con infecciones urinarias recurrentes?	A) La nitrofurantoína. B) La levofloxacina. C) La amoxicilina. D) La cefuroxima. E) Todos se asocian con la misma eficacia.
6	¿Cuáles son los factores asociados con mayor nivel de información acerca de la relación entre la infección por el papilomavirus humano y el riesgo de cáncer de pene?	A) El sexo femenino. B) La edad por debajo de los 65 años. C) El mayor nivel educativo. D) El antecedente personal de cáncer. E) Todos ellos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las respuestas anteriores son correctas	Según una investigación, además del docetaxel existen 5 modalidades terapéuticas diferentes para el CPRCm: abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel, sipuleucel-T y radio-223. Todos estos agentes tendrían un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes con CPRCm.	E
2	A y B son correctas.	El síndrome de dolor pelviano crónico abarca dos entidades que pueden tener síntomas superpuestos: la cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical, que se presenta en ambos sexos, aunque con mayor frecuencia en mujeres, y la prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico, propio de los hombres. Su prevalencia es relativamente elevada y afecta a la calidad de vida de quienes lo padecen. La vejiga neurogénica no tiene relación con esta entidad.	D
3	Todavía no se dispone de resultados firmes en relación con la eficacia y seguridad de la terapia neoadyuvante.	Si bien la terapia neoadyuvante constituye una alternativa muy promisoriosa para reducir el tamaño de los tumores renales localmente avanzados y permitir la nefrectomía parcial, por el momento la cirugía preservadora de nefronas debe considerarse experimental.	C
4	Todas son correctas.	El prolapso pelviano es el descenso de uno o más componentes de la pared vaginal, y el tratamiento quirúrgico más frecuente es la colporrafia anterior. La reparación con tejido nativo evita la alta morbilidad de las mallas transvaginales, como la lesión nerviosa y el dolor pelviano crónico. La reparación con tejido nativo es segura y efectiva para el alivio de los síntomas de la mujer.	E
5	La nitrofurantoína.	Según los resultados de un metanálisis en red de 6 estudios clínicos, la nitrofurantoína representa la alternativa de elección para la profilaxis de las infecciones urinarias recurrentes en las mujeres no embarazadas.	A
6	Todos ellos.	Estos son algunos de los factores que aumentan las probabilidades de conocer la vinculación entre la infección y el riesgo de cáncer de pene.	E

VESICARE®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto de **VESICARE®** contiene Solifenacina succinato 5-10 mg y excipientes. INDICACIONES: Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Adultos: La dosis recomendada es de 5 mg de Succinato de Solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg. Niños y adolescentes: **VESICARE®** no debe ser usado en niños. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) no deben recibir más de 5 mg una vez al día. **VESICARE®** se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos. CONTRAINDICACIONES: Pacientes con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías: Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes, pacientes sometidos a hemodiálisis, pacientes con insuficiencia hepática grave, pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Antes de iniciar el tratamiento con **VESICARE®** deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado. El máximo efecto de **VESICARE®** puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento. Debe usarse con precaución en pacientes con: Obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria, trastornos obstructivos gastrointestinales, riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida, insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina \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. Se observó prolongación de QT y taquicardia ventricular en torsión de punta (Torsade de Pointes) en pacientes con factores de riesgo, como síndrome de QT prolongado e hipopotasemia preexistentes. Este medicamento no debe administrarse a pacientes con problemas genéticos raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa. Interacciones farmacológicas. La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con **VESICARE®** (Solifenacina succinato) antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos. La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos como los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (ketoconazol, ritonavir, neflavin, itraconazol); o aquellos con elevada afinidad por el CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, diltiazem), e inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoina, carbamazepina). No se observó interacción entre Solifenacina y anticonceptivos orales, warfarina y digoxina. Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por tanto debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. Lactancia: No se dispone de datos sobre la excreción de solifenacina en la leche materna. Debe evitarse el uso de **VESICARE®** durante la lactancia. Efectos sobre la capacidad de conducir maquinarias. Dado que al igual que otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa y de forma poco frecuente, somnolencia y fatiga, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. REACCIONES ADVERSAS: Solifenacina puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis. Trastornos Gastrointestinales: Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, enfermedades de reflujo gastroesofágico, garganta seca, obstrucción colónica, impactación fecal, vómitos, íleo, molestia abdominal. Infecciones e Infestaciones: infección de las vías urinarias, cistitis. Trastornos del sistema inmunitario: reacción anafiláctica. Trastornos metabólicos y alimentarios: falta de apetito, hiperpotasemia. Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, estado de confusión, delirio. Trastornos del Sistema Nervioso: somnolencia, disgeusia, mareos, cefalea. Trastornos oculares: visión borrosa, ojos secos, glaucoma. Trastornos cardíacos: torsades de pointes, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, fibrilación auricular, palpitaciones, taquicardia Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: cansancio, edema periférico. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad nasal, distonía. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: piel seca, prurito, erupción cutánea, eritema multiforme, urticaria, angioedema, dermatitis exfoliativa. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular. Trastornos renales y urinarios: dificultad de micción y retención urinaria, insuficiencia renal. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: envases de 5 mg y 10 mg conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Julio-2018.

MYRBETRIC®. Comprimidos de liberación prolongada. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido de liberación prolongada contiene mirabegron 25 – 50 mg. ACCION TERAPEUTICA: Antiespasmódico urinario. INDICACIONES: Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH). POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos. En la insuficiencia renal severa e insuficiencia hepática moderada la dosis diaria debe ser reducida a 25 mg. El comprimido debe tomarse con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes - Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica \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 potencia inhibitoria de mirabegron sobre CYP2D6 es moderada. Tener precaución con la administración concomitante con tioridazina, flecainida, propafenona, imipramina, desipramina. Efecto sobre transportadores: inhibidor débil de P-gp. Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Embarazo: debido al limitado uso de mirabegron en embarazadas, no se recomienda utilizar **MYRBETRIC®** durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Lactancia: Mirabegron no debe administrarse durante la lactancia. Fertilidad: No se ha establecido el efecto de mirabegron sobre la fertilidad humana. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: nula o insignificante. REACCIONES ADVERSAS: Frecuentes: Infección del tracto urinario, taquicardia. 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. Fecha de última revisión ANMAT: Jun-2017.

OMNIC OCAS®. Comprimidos recubiertos de liberación prolongada. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg y excipientes. INDICACIONES: Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados a hiperplasia benigna de próstata (HBP). POSOLOGIA / ADMINISTRACION. Uso oral. Un comprimido diario. Se puede ingerir independientemente de las comidas. El comprimido debe ingerirse entero y no debe masticarse ni triturarse. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina o a cualquiera de los excipientes. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Como sucede con otros bloqueantes alfa 1, se puede presentar una reducción de la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento con **OMNIC OCAS®** 0,4, que raramente podría provocar un síncope. Ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) el paciente debe acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido. Antes de iniciar la terapia con **OMNIC OCAS®** 0,4, el paciente debe ser examinado para excluir la presencia de otras condiciones, las cuales pueden originar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Antes y después del tratamiento debe procederse a la exploración por tacto rectal y, en caso de necesidad, la determinación del antígeno específico de próstata (PSA). El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (aclaramiento de creatinina de $<$ 10 ml/min) debe ser abordado con precaución, ya que estos pacientes no han sido estudiados. En algunos pacientes que reciben tratamiento con clorhidrato de tamsulosina o que han recibido este tratamiento anteriormente, se ha observado durante cirugías de cataratas y glaucoma el síndrome del iris

flácido intraoperatorio (SIFI, una variante del síndrome de pupila pequeña). El SIFI puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante la operación y después de ella. Se considera conveniente interrumpir el tratamiento con clorhidrato de tamsulosina 1 o 2 semanas antes de la cirugía de cataratas o glaucoma, aunque no se han establecido su beneficio. También se han comunicado casos de SIFI en pacientes que habían suspendido la administración de tamsulosina durante un período más prolongado antes de la cirugía. No se recomienda el inicio del tratamiento con clorhidrato de tamsulosina en pacientes que tienen programada una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante las evaluaciones prequirúrgicas, los equipos de oftalmólogos y cirujanos deben considerar si los pacientes que tienen programada una cirugía de cataratas o glaucoma están recibiendo o han recibido tratamiento con tamsulosina, a fin de garantizar que se apliquen las medidas adecuadas para tratar el SIFI durante la cirugía. No debe administrarse el clorhidrato de tamsulosina en combinación con potentes inhibidores de la CYP3A4 en pacientes con un fenotipo con actividad metabólica deficiente de la CYP2D6. El clorhidrato de tamsulosina debe utilizarse con precaución cuando se combina con inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4. Interacciones medicamentosas: Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos. No se han descrito interacciones en la administración simultánea de clorhidrato de tamsulosina con atenolol, enalapril, nifedipina o teofilina. La administración de cimetidina en forma concomitante produce una elevación de los niveles en plasma de tamsulosina, mientras que con la furosemida, los niveles se mantienen dentro de los límites normales. In vitro, ni el diazepam, ni el propranolol, la triclormetazida, la clormadinona, la amitriptilina, el diclofenaco, la glibenclamida, la simvastatina ni la warfarina modifican la fracción libre de tamsulosina en plasma humano. La tamsulosina tampoco modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetazida ni clormadinona. No obstante, es posible que el diclofenaco y la warfarina aumenten la velocidad de eliminación de la tamsulosina. La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con potentes inhibidores de la CYP3A4 puede aumentar la exposición al clorhidrato de tamsulosina. La administración concomitante con ketoconazol (un potente inhibidor conocido de la CYP3A4) aumentó 2,8 y 2,2 veces el AUC y la C_{max} del clorhidrato de tamsulosina, respectivamente. No debe emplearse el clorhidrato de tamsulosina en combinación con potentes inhibidores de la CYP3A4 en pacientes con un fenotipo con actividad metabólica deficiente de la CYP2D6. El clorhidrato de tamsulosina debe utilizarse con precaución cuando se combina con inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4. La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con paroxetina, potente, inhibidor conocido de la CYP2D6, aumentó 1,3 y 1,6 veces la C_{max} y el AUC de la tamsulosina, respectivamente, pero estos aumentos no se consideran clínicamente relevantes. La administración concurrente de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 podría dar lugar a efectos hipotensores. Fertilidad, embarazo y lactancia: El Omnic Ocas no está indicado para usarse en mujeres. Se han observado trastornos en la eyaculación en estudios clínicos a corto y largo plazo con tamsulosina. Se han informado eventos de trastornos de eyaculación, eyaculación retrógrada y ausencia de eyaculación en la fase posterior a la autorización. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en este aspecto los pacientes deben ser conscientes de que pueden producirse mareos. REACCIONES ADVERSAS: Se han observado con mayor frecuencia los siguientes eventos adversos: mareo (1,3%), alteraciones de la eyaculación, que incluyen eyaculación retrógrada y ausencia de eyaculación. Experiencia posterior a la comercialización: Además de los eventos adversos detallados anteriormente, se informaron fibrilación ventricular, arritmia, taquicardia y disnea en asociación con el uso de la tamsulosina. Puesto que estos eventos notificados espontáneamente se han producido durante la experiencia posterior a la comercialización a nivel mundial, no es posible determinar de manera confiable la frecuencia de los eventos ni el papel de la tamsulosina en su origen. Sobredosis: la sobredosis de clorhidrato de tamsulosina puede resultar potencialmente en severos efectos hipotensivos. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Mayo-2018.

VESOMNI®: Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Solifenacina succinato 6 mg – Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg, Excipientes: c.s. ACCION TERAPEUTICA: Grupo farmacoterapéutico: antagonistas del receptor adrenérgico alfa. Código ATC: G04CA53. INDICACIONES: Tratamiento de los síntomas de almacenamiento moderados a graves (urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional) y los síntomas de incontinencia asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB). POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Varones adultos, incluidos adultos mayores. Un comprimido de **VESOMNI®** (6 mg/0,4 mg) una vez al día por vía oral con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es un comprimido de **VESOMNI®** (6 mg/0,4 mg). El comprimido debe tragarse entero, intacto, sin morder ni masticar. No triture el comprimido. CONTRAINDICACIONES: Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Pacientes en tratamiento con hemodiálisis. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Pacientes con insuficiencia renal grave que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) 3A4, p. ej., ketoconazol. Pacientes con insuficiencia hepática moderada que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 p. ej., ketoconazol. Pacientes con trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes que presentan riesgo de estas patologías. Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Usar con precaución en: Insuficiencia renal grave. Riesgo de retención urinaria. Trastornos obstructivos gastrointestinales. Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida. Hernia de hiato/reflujo gastroesofágico o que estén recibiendo simultáneamente medicamentos (como los bisfosfonatos) que pueden causar o exacerbar la esofagitis. Neuropatía autonómica. Antes de iniciar el tratamiento con **VESOMNI®** deben evaluarse otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se determina la presencia de una infección de las vías urinarias, se debe iniciar el tratamiento apropiado con antibióticos. Se ha observado la prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular de torsión de punta (Torsade de Pointes) en pacientes con factores de riesgo, como hipopotasemia y síndrome del intervalo QT prolongado preexistentes, que reciben tratamiento con succinato de solifenacina. Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina y tamsulosina. En ese caso, debe suspenderse **VESOMNI®** y no debe reiniciarse. Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En dichos pacientes, debe suspenderse **VESOMNI®**, tomarse las medidas apropiadas e iniciar la terapia que corresponda. Como con otros antagonistas del receptor adrenérgico alfa 1, durante el tratamiento con tamsulosina puede presentarse una disminución de la presión arterial en casos particulares y, como consecuencia de la misma, en raras ocasiones pueden producirse síncope. El "síndrome del iris laxo intraoperatorio" (IFIS) (una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas y glaucoma en algunos pacientes que habían recibido o recibían tratamiento con clorhidrato de tamsulosina. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía. Por lo tanto, no se recomienda iniciar la terapia con **VESOMNI®** en pacientes que tienen programado realizarse una cirugía de cataratas o glaucoma. **VESOMNI®** debe usarse con precaución en combinación con inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 y no debe usarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, p. ej., ketoconazol, en pacientes que tienen un fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que reciben inhibidores potentes del CYP2D6, p. ej., paroxetina. Interacciones farmacológicas: La medicación concomitante con cualquier especialidad farmacéutica, con propiedades anticolinérgicas, puede provocar efectos terapéuticos más pronunciados y efectos no deseados. Antes de comenzar cualquier terapia con agentes anticolinérgicos, debe haber un intervalo de aproximadamente una semana desde la suspensión del tratamiento con **VESOMNI®**. Interacciones con inhibidores del CYP3A4 y el CYP2D6: Usar con precaución con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir, nelfinavir e itraconazol. **VESOMNI®** no debe administrarse, junto con inhibidores potentes del CYP3A4, a pacientes con fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que ya reciben inhibidores potentes del CYP2D6. **VESOMNI®** debe usarse con precaución cuando se combina con inhibidores moderados del CYP3A4 como verapamilo. **VESOMNI®** puede usarse con inhibidores leves del CYP3A4 como cimetidina y con inhibidores del CYP2D6 como la paroxetina. Como la solifenacina y la tamsulosina son metabolizadas por CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con los inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina) que pueden disminuir la concentración plasmática de la solifenacina y la tamsulosina. Otras interacciones: la solifenacina puede disminuir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida y cisaprida. Tamsulosina: la administración simultánea de otros antagonistas de receptores adrenérgicos alfa1 podría producir efectos hipotensores. El diclofenac y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea con furosemida causa un descenso de las concentraciones plasmáticas de la tamsulosina. Fertilidad: No se ha determinado el efecto de **VESOMNI®** sobre la fertilidad. Los estudios en animales con solifenacina o tamsulosina no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario inicial. Embarazo y lactancia: El uso de **VESOMNI®** no está indicado en mujeres. Efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareos, visión borrosa, fatiga y, en casos poco comunes, somnolencia, que pueden afectar de manera negativa la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. REACCIONES ADVERSAS: **VESOMNI®** puede causar efectos anticolinérgicos indeseables generalmente de gravedad leve a moderada. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos llevados a cabo para el desarrollo de **VESOMNI®** fueron: boca seca, seguida de estreñimiento y dispepsia (incluyendo dolor abdominal). Otros efectos indeseables comunes son mareos (incluyendo vértigo), visión borrosa, fatiga y trastorno eyaculatorio (incluyendo eyaculación retrógrada). La retención urinaria aguda (0,3%; poco común) es la reacción farmacológica adversa más grave que se ha observado durante el tratamiento con **VESOMNI®** en estudios clínicos. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2018

Un enfoque
diferente para la
Vejiga Hiperactiva



Myrbetric[®] mirabegron 25 / 50 mg

El primer y único agonista $\beta 3$ adrenérgico
aprobado por EMA y FDA^(*)

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



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



MPN

PRESENTACIONES
25 / 50 mg

Por 30 comprimidos
de liberación
prolongada

ÚNICO
en Argentina

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

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

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

(*) Al mes de Julio 2019



LA COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON STUI/HPB



- Reduce los síntomas de urgencia y frecuencia medidos por TUF^S¹
- Mejora significativamente el IPSS comparado con placebo¹
- Buena tolerabilidad y baja tasa de abandono^{1, 2}
- Incidencia de RUA similar a placebo¹
- Mejora el sueño y la calidad de vida¹
- Cómoda posología: 1 comprimido por día³
- Presentación: por 30 comprimidos de liberación prolongada



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

Referencias: 1. Van Kerrebroeck P, et al; Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety result from the randomized controlled NEPTUNE trial. Eur Urol. 2013 Dec;64(6):1003-12. 2. Drake MJ et al; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol; 2015 Feb;67(2):262-70. 3. Prospecto Vesomni Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Ene-2018 STUI: Síntomas de Tracto Urinario Inferior / HPB: Hiperplasia Prostática Benigna / TUF^S: Score Total de Urgencia y Frecuencia / IPSS: Score Internacional de Síntomas Prostáticos / RUA: Retención Urinaria Aguda.