

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 - Incidencia del carcinoma de células de Bellini en dos centros de tercer nivel de Bellini en dos centros de tercer nivel**  
*Ignacio Eduardo Vega Tepos, SIIC*..... 4

**Informes seleccionados**  
**Reseñas seleccionadas**

**1 - La Vitamina D y los Cálculos Renales. ¿Existe una Asociación?**  
*Singh G, Hampson G, Willis S y col.*  
*BJU International 123(5):751-752, May 2019* ..... 6

**2 - Selección de los Espermatozoides Más Competentes para las Tecnologías de Reproducción Asistida**  
*Jeyendran R, Caroppo E, Puscheck E y col.*  
*Fertility and Sterility 111(5):851-863, May 2019* ..... 7

**3 - Coincidencias y Discrepancias entre las Expectativas de los Urólogos en Entrenamiento y la Experiencia de los Urólogos en Ejercicio**  
*Cheng J, Wagner H, Hernández BC, Ruckle H*  
*Urology 127:42-48, May 2019* ..... 9

**4 - Vacunas para la Prevención de las Infecciones Recurrentes del Tracto Urinario: Revisión Sistemática**  
*Aziminia N, Hadjipavlou M, Hammad M y col.*  
*BJU International 123(5):753-768, May 2019* ..... 11

**5 - Efecto de la Limonada Regular y la Limonada Dietética sobre los Parámetros Urinarios Relacionados con la Formación de Cálculos Urinarios**  
*Cheng J, Wagner H, Baldwin D y col.*  
*Journal of Endourology 33(2):160-166, Feb 2019* ..... 13

**6 - Limitaciones de las Pruebas de Fertilidad Masculina Actuales**  
*Oehninger S, Ombelet W*  
*Fertility and Sterility 111(5):835-841, May 2019* ..... 16

**Novedades seleccionadas**

**7 - Prostatectomía Transvesical y Complicaciones Posoperatorias**  
*Turk H, Arslan E, Ün S*  
*Urology 127:86-90, May 2019* ..... 20

**8 - Mirabegrón en Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Vejiga Hiperactiva**  
*Gubbiotti M, Conte A, Giannantoni A y col.*  
*Therapeutic Advances in Neurological Disorders 8:1-9, May 2019*..... 22

**9 - La Influencia del Dolor en la Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque**  
*Bovelander E, Wertings S, Roshani H y col.*  
*Current Urology 12(2):81-87, Mar 2019* ..... 24

**10 - Función Renal luego de la Nefrectomía Parcial y la Nefrectomía Radical: Nuevos Modelos de Predicción**  
*Bhindi B, Lohse C, Houston Thompson R y col.*  
*European Urology 75(5):766-772, May 2019* ..... 25

Contacto directo ..... 27

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 28

# Gador en Urología

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



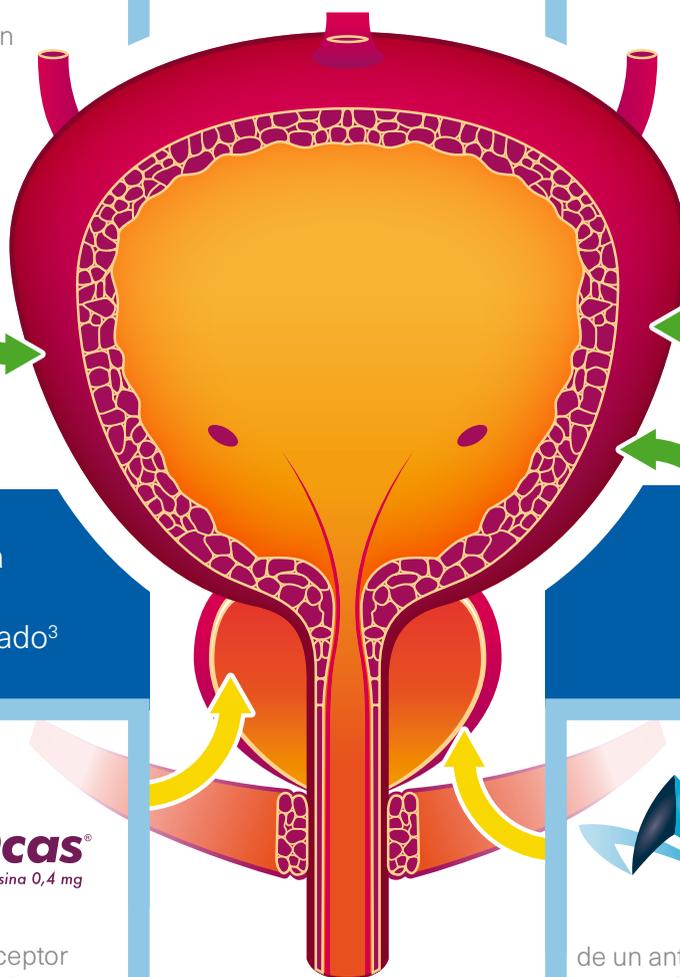
Es un antimuscarínico que inhibe la señalización en la vejiga asociada a la urgencia y a la incontinencia.<sup>1</sup>



Dos terapias disponibles para síntomas vesicales o de almacenamiento.



Es un agonista del adrenoceptor  $\beta_3$  que estimula la señalización en la vejiga asociada con la urgencia, frecuencia y el volumen.<sup>2</sup>



Monoterapia efectiva para síntomas prostáticos o de vaciado<sup>3</sup>



Es un antagonista del receptor  $\alpha$ -1 que se dirige a los síntomas prostáticos.<sup>3</sup>



Terapia combinada para síntomas prostáticos o de vaciado y vesicales o de almacenamiento



Es una combinación de un antagonista del receptor  $\alpha$ -1 y un antimuscarínico que se dirige a la vez a los síntomas prostáticos y vesicales.<sup>4</sup>



(\*) 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](http://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](http://www.siic.salud.com)



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

# Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

### Comité de expertos

Carlos Alberto Acosta Güemes, Jesús 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  
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  
Clinically Endocrinology  
Clinical Medicine  
Clinical Therapeutics  
CNS Drug Reviews  
CNS Drugs  
Drug Safety  
Drugs  
Drugs & Aging  
European Journal of Cancer  
European Urology  
European Urology Today  
Experimental Oncology  
Fertility and Sterility  
Gynecologic Oncology  
Gynecological Endocrinology

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

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

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

## A - Incidencia del carcinoma de células de Bellini en dos centros de tercer nivel

### *Incidence of Bellini cell carcinoma in two third level centers*

Ignacio Eduardo Vega Tepos

IMSS Hospital de Especialidades N° 14; UMAE Centro Médico Nacional "Lic. Adolfo Ruiz Cortines", Veracruz, México

Veracruz, México (*especial para SIIC*)

El carcinoma de conductos de Bellini es un subtipo raro de neoplasia renal epitelial que representa menos del 1% de todos los tumores epiteliales renales del adulto. Este tipo de tumor es considerado agresivo, deriva de los conductos colectores del riñón y tiene mal pronóstico en la mayoría de los pacientes, con una mediana de supervivencia de solo 22 meses después de la nefrectomía.

Esta variante histológica fue descrita por primera vez por Pierre Manson en 1970, y recibió inicialmente el nombre de "epitelioma belliniano"; su nombre definitivo fue establecido en 1979 por Cronie, y en 1985 fueron descritas sus características histológicas y clínicas por Fleming y Lewi.

El origen embriológico de los túbulos colectores son los conductos de Wolff, y también dan origen a los uréteres, las pelvis y los cálices renales. El tumor de células colectoras de Bellini es más común en varones (2/3); la edad promedio de presentación de este tipo de tumor es de 55 años, y tiende a ser localizado predominantemente en la porción medular del riñón por su origen histológico.

En 1997 se describió la clasificación de Heidelberg, en la cual se realizan 4 tipos subclasificatorios de cáncer renal, ya que se observaron diferencias en la histología, la citogenética, la agresividad y el pronóstico entre cada una de ellos, por lo que se dividieron en: convencional (células claras), que es el más común; papilar; cromóforo; ductos colectores y variedad sarcomatoide. Este último se pensaba que era un estado de progresión de un tumor de alto grado, aunque ya se reconoce como una entidad patológica diferente, con su propia actividad biológica claramente reconocida.

Por lo general, los pacientes con carcinoma de conductos de Bellini manifiestan dolor abdominal, masa palpable y hematuria, así como formación de imágenes del tracto superior que, a menudo, sugiere la presencia de carcino-

ma urotelial; algunos pacientes, ocasionalmente puede presentar la citología de orina positiva. Sin embargo, el carcinoma de conductos de Bellini tiene un comportamiento biológico agresivo, y en alrededor de un tercio de los pacientes puede haber extensión tumoral de la enfermedad. Las metástasis más frecuentes se suelen localizar en los pulmones, el hígado y las glándulas suprarrenales; las metástasis óseas, a menudo, son osteoblásticas, y la infiltración a nódulos linfáticos es extremadamente frecuente a nivel de los ganglios linfáticos cervicales. En general, los pacientes con carcinoma de conductos de Bellini se caracterizan por presentar un pronóstico desfavorable, y aproximadamente dos tercios de los individuos mueren dentro de los 2 años del diagnóstico.

Actualmente, encontramos en la literatura solo algunos informes de casos, así como estudios multicéntricos con la incorporación de casos acumulados de forma retrospectiva debido a la rareza del hallazgo.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y multicéntrico en habitantes de la ciudad de Veracruz, ubicada en la región centro del Estado de Veracruz, México. Se incluyeron pacientes con cáncer renal (células de Bellini), que son derechohabientes, en dos hospitales de tercer nivel: el Hospital de Alta Especialidad ISSSTE y la Unidad Médica de Especialidades 14 Adolfo Ruiz Cortines, perteneciente al IMSS Veracruz, México. El período de estudio abarcó desde enero de 2009 hasta diciembre de 2014.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, síntomas, características de la neoplasia, tamaño, localización, TNM, Fuhmann, estadio clínico y metástasis. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión; se llevó a cabo con el programa SPSS v22.0. Se registraron 128 pacientes con diagnóstico de cáncer renal: 94 en el IMSS y 34 del ISSSTE. Hubo 4 pacientes con diagnóstico de carcinoma

de conductos de Bellini, uno del IMSS y 3 del ISSSTE. Un caso no fue considerado por no estar completo el expediente.

La mayoría de los pacientes fue de sexo femenino, con una relación varón/mujer de 2:1. El principal síntoma fue la hematuria macroscópica en el 100% de los casos, seguida de dolor en la fosa renal en un 67%, en relación a la presencia del tumor. En los 3 casos estudiados se verificó la presencia de dolor; en uno de los pacientes el do-

lor fue en la fosa renal derecha, en donde se localizaba la tumoración; de igual manera, en otro de los enfermos el dolor se localizó en el mismo lado de su tumor (lado izquierdo).

Se observó una incidencia global de 4 casos de carcinoma de conductos de Bellini en los últimos 5 años, que corresponde al 3.1% del total de 128 casos diagnosticados como cáncer renal en dos centros de referencia de la ciudad de Veracruz.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

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

#### Cómo citar este artículo

Vega Tepos IE. Incidencia del carcinoma de células de Bellini en dos centros de tercer nivel. Trabajos Distinguidos Urología 9(1):4-5, Oct 2019.

#### How to cite this article

Vega Tepos IE. Incidence of Bellini cell carcinoma in two third level centers. Trabajos Distinguidos Urología 9(1):4-5, Oct 2019.

### Autoevaluación del artículo

El carcinoma de Bellini es un tumor agresivo que deriva de los conductos colectores renales.

#### Es cierto del carcinoma de Bellini:

A, Tiene mal pronóstico; B, Es una variante histológica poco frecuente; C, El principal síntoma es hematuria macroscópica; D, Ninguna es cierta; E, Todas sin ciertas.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/153945](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/153945)

### Conexiones temáticas

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



### Bibliografía recomendada

Carrión P, Giménez J, Donante M, et al. Carcinoma de los ductos de Bellini: aportación de dos nuevos casos. Arch Esp Urol 61(3):424-427, 2008.

Dimopoulos MA, Logothetis CJ, Markowitz A, Sella A, Amato R, Ro J. Collecting duct carcinoma of the kidney. Br J Urol 71:388-391, 1993.

Dimopoulos MA, Logothetis CJ, Markowitz A, Sella A, Amato R, Ro J. Collecting duct carcinoma of the kidney. Br J Urol 71:388-391, 1993.

Dobronski P, Czaplicki M, Kozminska E, Pykalo R. Collecting (Bellini) duct carcinoma of the kidney: clinical, radiologic and immunohistochemical findings. Int Urol Nephrol 31:601, 1999.

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Martignoni G. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press: Lyon; 2004.

Keegan K, Schupp C, Chamie K, et al. Histopathology of Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: Survival Differences by Subtype and Stage. J Urol 188:391-397, 2012.

Levin HS, Myles JL. The Pathology of Renal Neoplasms. Renal cell carcinoma: molecular biology, immunology, and clinical management. 2nd ed., Totowa: Humana Press; 2009. p. 341-406.

Matz LR, Latham BI, Fabian VA, Vivian JB. Collecting duct carcinoma of the kidney: a report of three cases and review of the literature. Pathology 29:354-359, 1997.

Mejean A, Vogt B, Quazza JE, Chretien Y, Dufour B. Mortality and morbidity after nephrectomy for renal cell carcinoma using a transperitoneal anterior subcostal incision. Eur Urol 36:298, 1999.

Rumpelt HJ, Störkel S, Moll R, Schärfe T, Thoens W. Bellini duct carcinoma: further evidence for this

rare variant of renal cell carcinoma. Histopathology 18:115-122, 1991.

Tsuis KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, de Kernion JB, Beldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol 163:1090, 2000.

Tsuis KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, de Kernion JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 163:426, 2000.

Vega Tepos I, Olvera D, Ricardez A, et al. Incidencia de cáncer renal en Veracruz, en dos centros de tercer nivel: un estudio retrospectivo, multicéntrico. Rev Inv Cien Sal 10:21-25, 2015.

Zamora J, Díaz J, García J. Carcinoma renal de los túbulos colectores de Bellini: presentación de caso clínico patológico. Arch Esp Urol 61(1):67-71, 2008.

Trabajos Distinguidos Urología 9 (2019) 6-18

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

## 1 - La Vitamina D y los Cálculos Renales. ¿Existe una Asociación?

Singh G, Hampson G, Willis S y colaboradores

King's College London; Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

[Vitamin D and kidney Stones – is there an Association?]

**BJU International** 123(5):751-752, May 2019

*Está establecido que el aumento de calcitriol aumentaría el calcio en la orina y el riesgo de cálculos renales. Sin embargo, la asociación entre el uso generalizado de suplementos de vitamina D y la formación de cálculos renales aún no es clara.*

Según las directrices del Reino Unido, el déficit de vitamina D se define como el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) por debajo de 25 nmol/l. En el Reino Unido, los casos de hipovitaminosis D son tan frecuentes que el *National Institute for Health and Care Excellence* recomienda que todos los adultos que viven allí deben tomar 400 unidades internacionales (UI) de vitamina D en todo momento del año para prevenir trastornos musculoesqueléticos. El aporte de suplementos con vitamina D parecería ser importante para la salud ósea, pero el tratamiento excesivo con dosis altas puede provocar hipervitaminosis D y esto tendría efectos adversos. La intoxicación por vitamina D puede provocar hipercalcemia, hiper calciuria, trastornos del tracto gastrointestinal, calcificación de los tejidos blandos y muerte. Consumir 10 veces más de la dosis recomendada de vitamina D sería tóxico. La vitamina D se cataboliza en el hígado y los productos de la descomposición se secretan en la bilis, y se eliminan principalmente en las heces. El metabolito activo de la vitamina D se sintetiza en el hígado y es transportado por la sangre a los sitios de metabolismo, acción y catabolismo. Los estudios que analizaron la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D, la hiper calciuria y el riesgo de formación de cálculos muestran resultados incongruentes. Según una investigación, no habría una relación estadísticamente significativa entre la ingesta y el riesgo de cálculos. No obstante, otros estudios parecen demostrar lo contrario. Se habría comprobado que los pacientes formadores de cálculos tendrían concentraciones séricas más altas de 25(OH)D, en comparación con los sujetos formadores de cálculos con excreción de calcio normal y con aquellos no formadores de cálculos. Los pacientes formadores de cálculos hiper calciúricos también parecen tener una cantidad significativamente más alta de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]<sub>2</sub>D) o calcitriol en suero, y parecería existir una correlación

entre los niveles circulantes de calcitriol y los pacientes formadores de cálculos con hiper calciuria idiopática. Los niveles más altos de calcitriol en los individuos formadores de cálculos pueden estar relacionados con mayor sensibilidad al calcitriol debido a las alteraciones genéticas que provocarían mayor absorción de calcio a través de los enterocitos y menor catabolismo del calcitriol. La cantidad de metabolito activo de vitamina D se controlaría mediante retroalimentación negativa, esto podría explicar por qué algunos pacientes no tienen hipercalcemia o hiper calciuria o ambas, incluso si las concentraciones de 25(OH)D son altas. Está establecido que el aumento de calcitriol aumentaría el calcio en la orina y el riesgo de cálculos renales. Sin embargo, la asociación entre el uso generalizado de suplementos de vitamina D y la formación de cálculos renales no es clara, y los estudios son incongruentes. Algunas investigaciones indican que la hiper calciuria y la hipercalcemia estarían vinculadas con mayor riesgo de cálculos renales. Un metanálisis concluyó que, aunque los suplementos de vitamina D a largo plazo aumentaron la hiper calciuria, no incrementaron el riesgo de cálculos renales. Otros estudios indicaron que los pacientes formadores de cálculos no habrían demostrado ningún aumento en la excreción urinaria de calcio, aunque un subconjunto de individuos pudo haber tenido un incremento. Johri y col. encontraron un aumento general en la excreción de calcio en orina de 24 h después del aporte de suplementos con vitamina D en sujetos formadores de cálculos, aunque esto no fue estadísticamente significativo. Por otro lado, algunos trabajos indican que la hipovitaminosis D podría estar asociada con mayor formación de cálculos renales. Los pacientes formadores de cálculos tendrían una prevalencia alta de deficiencia de vitamina D, en comparación con los sujetos no formadores de cálculos. Esto podría estar relacionado con el hiperparatiroidismo secundario en la deficiencia de vitamina D, los factores dietarios, el aumento del estrés oxidativo o la inflamación en la deficiencia de vitamina D. A pesar de no contar con datos suficientes sobre la seguridad de los suplementos de vitamina D en algunos pacientes formadores de cálculos, se recomienda el tratamiento en aquellos que presenten deficiencia de vitamina D, pero debe monitorizarse la hiper calciuria. Los autores del presente estudio sugieren la administración de suplementos de vitamina D en dosis bajas, en lugar de dosis altas, para evitar concentraciones de 25(OH)D en los rangos más altos, a menos que los pacientes sean sintomáticos o tengan signos de osteomalacia.

## 2 - Selección de los Espermatozoides Más Competentes para las Tecnologías de Reproducción Asistida

Jeyendran R, Caroppo E, Puscheck E y colaboradores

Androlab, Chicago, EE.UU.; ASL Bari, U.O., Bari, Italia; Wayne State University, Detroit, EE.UU.

[Selecting the most Competent Sperm for Assisted Reproductive Technologies]

**Fertility and Sterility** 111(5):851-863, May 2019

*El potencial de fertilización del espermatozoide puede verse comprometido por diversos factores. El presente estudio describe diferentes técnicas eficaces de selección de espermatozoides para las tecnologías de reproducción asistida.*

El espermatozoide más competente para usar en las tecnologías de reproducción asistida (TRA) es aquel que cuenta con el mayor potencial de fertilización. El potencial de fertilización del espermatozoide puede verse comprometido por diversos factores. Los parámetros estándares de calidad del semen no serían útiles para evaluar la fertilidad; en algunos casos, las anomalías en las muestras de semen pueden no indicar un compromiso de la espermatogénesis.

El objetivo de la presente revisión fue describir diversas técnicas de selección de espermatozoides que habrían probado ser eficaces, y demostrar cuáles métodos se adaptan mejor a los escenarios clínicos frecuentes.

### Objetivo de la selección de espermatozoides: aislar los más competentes

Es difícil clasificar al espermatozoide de manera absoluta como normal o anormal. En una única eyaculación, la morfología de los espermatozoides puede ser muy diversa. Las técnicas de selección de espermatozoides más nuevas reconocen la enorme variación de estos, lo que permite seleccionar aquellos viables a partir de muestras que antes se consideraban infértiles. En una población de espermatozoides clasificada como normal, sería posible extraer una subpoblación de mayor calidad. Las muestras que contienen espermatozoides anormales o muertos pueden también contener semen de calidad baja que puede ser usado para ciertas TRA, como la inseminación intrauterina (IIU) y la fertilización *in vitro* (FIV). Los espermatozoides separados por columnas de lana de vidrio parecen fertilizar significativamente más ovocitos en la FIV que los espermatozoides seleccionados para nadar. Cualquier técnica de selección de espermatozoides permite identificar la subpoblación de aquellos de mayor calidad y, una vez aislados estos, pueden ser utilizados para la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICE) o la IIU.

### Selección basada en procedimientos de procesamiento de espermatozoides para IIU o FIV convencional

La eficacia de la TRA depende, en gran medida, de la movilidad de los espermatozoides. Los

espermatozoides móviles son elegidos sobre la base de su habilidad natural para migrar a un medio definido. El procedimiento de natación del espermatozoide permite que aquellos móviles migren, dejando atrás otros factores no dinámicos. También se puede recuperar espermatozoides móviles mediante centrifugación oscilante o centrifugación antigraavitacional y el procedimiento *centriswim*. Si bien no se recomienda para uso rutinario, se puede recuperar espermatozoides móviles permitiéndoles migrar hacia un gradiente de mayor viscosidad hecho de albumina sérica bovina. Todos estos procedimientos permiten obtener espermatozoides móviles adecuados para procedimientos de TRA. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no todos los espermatozoides móviles son fértiles; aquellos no móviles pueden ser usados para lograr, de manera eficaz, fertilización mediante IICE.

Los espermatozoides para las TRA son seleccionados sobre la base de la movilidad, el tamaño y la densidad diferencial mediante procedimientos de centrifugación en gradiente de densidad (CGD). Estos procedimientos permiten obtener una concentración elevada de espermatozoides móviles y son los métodos estándares de la industria. No obstante, el método CGD no se recomienda debido a que las muestras de semen contienen concentraciones extremadamente bajas de espermatozoides, son muy viscosas o contienen grandes cantidades de restos celulares. Las técnicas de CGD discontinuas han sido utilizadas para separar espermatozoides móviles de otras células y eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS), entre otros. El tratamiento del semen mediante CGD parece evitar que los espermatozoides móviles queden expuestos a estrés oxidativo.

La selección sobre la base de la falta de adherencia de los espermatozoides se fundamenta en que aquellos no viables son "pegajosos". Los procedimientos de filtración permiten obtener grandes concentraciones de espermatozoides. Los espermatozoides filtrados parecen fertilizar de manera eficaz y en un porcentaje alto los ovocitos durante la FIV.

La preincubación de los espermatozoides en la prueba de yema *buffer* podría ser beneficioso en casos de parejas infértiles idiopáticas o en aquellas con antecedentes de fertilización no eficaz o con fertilización < 10%. La prueba de yema *buffer* permitiría que la membrana del espermatozoide pueda soportar reacciones de capacitación y mejore las funciones del espermatozoide, y no tendría efectos deletéreos sobre este. Es por esto que se recomienda de manera rutinaria la inclusión del espermatozoide en la prueba de yema *buffer* para los procedimientos de IICE y TRA.

Existen diversos métodos para la selección del sexo en el espermatozoide. El espermatozoide Y tendría menos ADN que el espermatozoide X. Si bien este último podría ser separado del espermatozoide Y, la *Food and*



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

*Drug Administration* (FDA) prohibió esta tecnología para uso humano.

### Técnicas de selección avanzada de espermatozoides

Para la IIU se requiere solo un espermatozoide competente para lograr la fertilización.

El tratamiento de los espermatozoides con pentoxifilina (PTX) podría aumentar la capacidad de fertilidad de estos. Según estudios, en la IIU la preincubación de los espermatozoides en PTX parecería aumentar la tasa de embarazos en casos de infertilidad masculina. Sin embargo, otros trabajos habrían demostrado lo contrario, por lo que el uso de la PTX es controvertido. Al parecer, la PTX mejoraría la movilidad, las reacciones acrosómicas y las tasas de embarazos, particularmente en los casos de espermatozoides con movilidad anormal. La preincubación de los espermatozoides en PTX estimularía de manera eficaz la movilidad de estos, lo cual mejoraría los resultados de la IICE. La PTX no tendría efectos adversos ni sería tóxica para los ovocitos y el embrión. Se requieren estudios adicionales que confirmen la seguridad del uso de PTX.

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides seleccionados morfológicamente (IIESM) utiliza espermatozoides que fueron aumentados de tamaño. Este procedimiento parece incrementar la tasa de embarazos. La IIESM es un proceso técnicamente difícil, que requiere sistemas de micromanipulación que pueden ser muy costosos. Las investigaciones acerca del uso de la IIESM arrojan resultados incongruentes. Un estudio indicó que la tasa de embarazos después de la FIV mediante IIESM sería más alta que en los procedimientos de FIV mediante IICE. No obstante, otras investigaciones demostraron lo contrario. Se esperan estudios que confirmen el valor de la IIESM antes de recomendarla para las TRA.

La selección de espermatozoides basada en procedimientos microfluídicos podría ser una opción valiosa para las TRA, ya que eliminan los pasos perjudiciales involucrados en la centrifugación. Comparada con otros procedimientos, esta técnica proporciona espermatozoides con mayor movilidad, morfología mejorada y menos daño en el ADN.

El método de potencial-zeta permite seleccionar espermatozoides maduros con ADN intacto y contenido normal de protamina, en comparación con muestras tratadas con CGD y no tratadas. La clasificación de los espermatozoides mediante electroforesis no parecería ser superior a la CGD ni mejoraría los resultados de la fertilización. Además, este procedimiento tendría efectos negativos sobre la movilidad de los espermatozoides.

La clasificación de células magnéticamente activadas (CCMA) es una técnica que permite aislar espermatozoides sin signos de apoptosis que, se supone, tienen una tasa más baja de daño en el ADN.

El uso de la CCMA después de la CGD parece mejorar la morfología de los espermatozoides y disminuir la fragmentación del ADN y de marcadores apoptóticos, pero reduce la movilidad de los espermatozoides seleccionados. Algunos estudios indican que la CCMA no parece mejorar los resultados de la IICE.

La selección basada en la madurez de la membrana de los espermatozoides permite identificar espermatozoides maduros que expresan receptores específicos para el ácido hialurónico, que serían los únicos que logran llegar al ovocito y fertilizarlo. Según algunos estudios, la utilización de espermatozoides seleccionados mediante estos métodos no parece mejorar las tasas de fertilización y de embarazo en la IICE.

La prueba hipoosmótica (HOS, por su sigla en inglés) es una herramienta diagnóstica que permite evaluar la integridad funcional de la membrana plasmática de los espermatozoides, lo cual sería esencial para la función de estas células. La prueba HOS se basa en el hecho de que el transporte de líquidos ocurre a través de una membrana celular intacta bajo condiciones hipoosmóticas, hasta alcanzar el equilibrio entre el interior y el exterior de la célula. La prueba HOS permite pronosticar de manera correcta el resultado de la FIV. Esta prueba no solo analiza el estado metabólico de los espermatozoides, sino que, además, indicaría la capacidad de los espermatozoides de fertilizar un ovocito. La prueba HOS no provocaría daño o destrucción del espermatozoide. La alteración de la membrana parecería ser un fenómeno anterior a la formación de vacuolas en la fisiología del espermatozoide. La prueba HOS también puede ser usada para seleccionar espermatozoides en función de su contenido cromosómico. La integridad de la membrana podría reflejar la organización y el equilibrio nuclear. Además, la prueba HOS se puede utilizar para seleccionar espermatozoides antes de la IICE. En la actualidad, la prueba HOS también está indicada para seleccionar espermatozoides cromosómicamente equilibrados en pacientes con tasas altas de aneuploidía o portadores de reordenamiento cromosómico, así como la selección de espermatozoides con alta calidad nuclear y de membrana.

Si bien actualmente no es posible, en el futuro podría llegar a utilizarse la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, por su sigla en inglés), no letal en los espermatozoides.

### Conclusiones

Una sola eyaculación puede contener espermatozoides con diversos potenciales de fertilización, y existen otros factores que se deben tener en cuenta para seleccionar espermatozoides para las TRA. Una muestra que contenga espermatozoides viables puede ser subóptima si, además, contiene espermatozoides muertos o que no estén sanos. La manipulación del entorno en el que se encuentran los espermatozoides puede tener impacto en la competencia de estos. Otros factores importantes a tener en cuenta a la hora



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

de evaluar los espermatozoides son la exposición al estrés hipoosmótico, la integridad funcional de la membrana, la integridad del ADN y otras características observables. La centrifugación, la filtración y la incubación en la prueba de yema *buffer* o PTX son técnicas que permiten que muestras de semen de baja calidad puedan ser adecuadas para las TRA. La IICE requiere un único espermatozoide sano móvil para lograr la fertilización del ovocito. Algunas de las técnicas de selección de espermatozoides más novedosas son muy costosas. La prueba HOS es un método rentable que parecería ser un pronosticador más confiable de la concepción, en comparación con el espermiograma estándar. Además, la prueba HOS permite analizar otros indicadores clave del potencial de fertilización del espermatozoide. Dependiendo de la naturaleza de la situación de cada pareja, el embriólogo debe considerar cada una de las opciones para la selección de los espermatozoides, y hacer recomendaciones basadas en resultados demostrados para otras parejas que experimentan los mismos factores de infertilidad. En caso de elegir un método de selección de espermatozoides en particular, que no cuente con demasiada evidencia científica, los autores del presente estudio recomiendan a los embriólogos tener precaución hasta que se realicen investigaciones adicionales para confirmar la eficacia y seguridad del método seleccionado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/161038](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/161038)

### 3 - Coincidencias y Discrepancias entre las Expectativas de los Urólogos en Entrenamiento y la Experiencia de los Urólogos en Ejercicio

Cheng J, Wagner H, Hernández BC, Ruckle H

Loma Linda University Health; Loma Linda University School of Medicine, Loma Linda, EE.UU.

[Consistencies and Discrepancies between the Expectations of Urology Trainees and the Experience of Practicing Urologists]

**Urology** 127:42-48, May 2019

*Las discrepancias entre las expectativas de los urólogos en entrenamiento y la realidad laboral de los urólogos en ejercicio, pueden conducir a insatisfacción y ser fuente de emociones negativas.*

Estudios previos han informado que, tanto la tasa de insatisfacción laboral como el síndrome de *burnout* entre los médicos, se ha incrementado en los últimos años; en el campo de la urología, según informes citados, 1 de cada 5 especialistas ha manifestado sentirse insatisfecho con su trabajo. Los modelos teóricos para el estudio de la satisfacción laboral sugieren que las discrepancias entre las expectativas y la experiencia laboral pueden influir en la satisfacción del empleado; en la medida en que las expectativas no se vean cumplidas en la práctica, mayor

será el nivel de insatisfacción laboral. Además, ciertos factores específicos, como dinámica de trabajo con los colegas, compensación o naturaleza del trabajo, tendrán influencia distinta según cada trabajador. Los autores del presente estudio plantearon como objetivo comparar las expectativas de urólogos en entrenamiento con la experiencia informada por urólogos practicantes.

#### Materiales y métodos

Los datos fueron extraídos de una encuesta electrónica sobre síndrome de *burnout* en urólogos en entrenamiento y en ejercicio, llevada a cabo en 2018; los urólogos en entrenamiento fueron definidos como residentes y adjuntos, mientras que los urólogos en ejercicio fueron definidos como urólogos que ya completaron sus cursos de especialización, con experiencia en la práctica clínica. La carga de trabajo para el momento del estudio fue determinada mediante la cantidad de horas semanales de trabajo, el número de hospitales cubiertos, las guardias nocturnas, la carga de trabajo administrativo, la cantidad de horas dedicadas a actividades personales y pasatiempos y el ingreso neto anual. La carga de trabajo administrativo fue informada en comparación con la carga de trabajo administrativo durante la residencia; los autores la clasificaron en una escala, del siguiente modo: "mucho mayor que", "un poco mayor que", "aproximadamente igual", "un poco menor que", "mucho menor que". A los participantes se les pidió que comunicasen su ingreso neto anual, luego de deducir el pago de impuestos y los gastos generales, en incrementos de U\$50 000. Como parte del estudio, se evaluaron las expectativas de los urólogos en entrenamiento; estos informaron, igualmente, la carga de trabajo esperada durante la práctica clínica, para determinar la presencia de discrepancias entre sus expectativas y la experiencia señalada por los urólogos en ejercicio. Las respuestas fueron recogidas a lo largo de un período de tres meses; las encuestas incompletas fueron excluidas.

Con respecto al análisis estadístico, para la comparación entre las expectativas de los urólogos en entrenamiento y la experiencia de los urólogos en ejercicio se empleó la prueba de la *t* de Student y la prueba de *chi* al cuadrado; el ingreso neto anual se comparó por dos vías: incrementos de U\$50 000 y con un corte de U\$350 000 (basado en un estudio previo); las expectativas de los urólogos en entrenamiento fueron, además, estratificadas según edad, sexo, nivel de entrenamiento, estado civil e hijos. Valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos; los autores aclararon que el estudio no incluyó información sobre síndrome de *burnout* entre los urólogos.

#### Resultados

El análisis final incluyó los datos de 476 participantes: 99 urólogos en entrenamiento y 377 urólogos en ejercicio; la mayoría de los urólogos en entrenamiento fueron del sexo femenino. Los urólogos en entrenamiento trabajaban principalmente en ambientes

académicos, mientras que una gran proporción de los especialistas ejercía en clínicas privadas.

Los urólogos en entrenamiento esperaban trabajar mayor cantidad de horas ( $p = 0.018$ ), pero con menor cantidad de guardias nocturnas ( $p = 0.014$ ) por semana; la expectativa en cuanto a carga de trabajo hospitalaria de los urólogos en entrenamiento fue similar a lo comunicado por los urólogos en ejercicio ( $p = 0.103$ ). Los urólogos en ejercicio refirieron tener mucha mayor carga de trabajo administrativo que la carga de trabajo administrativo durante la residencia de posgrado, frente a las expectativas de los urólogos en entrenamiento (urólogos en ejercicio, 79.3%; urólogos en entrenamiento, 23.2%;  $p < 0.0001$ ); por el contrario, al comparar con lo indicado por los urólogos en ejercicio, mayor cantidad de urólogos en entrenamiento esperaba tener una carga de trabajo administrativo un poco mayor que la carga administrativa durante la residencia ( $p < 0.0001$ ), aproximadamente igual a la de la residencia ( $p < 0.0001$ ) o un poco menor que la de la residencia ( $p = 0.05$ ). Al llevar a cabo la comparación entre urólogos en entrenamiento y urólogos en ejercicio con menos de 5 años de experiencia clínica, un porcentaje superior de urólogos en ejercicio informó tener una carga de trabajo administrativo mucho mayor que la esperada por los urólogos en entrenamiento (57.9% frente a 23.2%;  $p < 0.0001$ ), mientras que los urólogos en entrenamiento esperaban tener una carga de trabajo administrativo un poco mayor que la de los urólogos en ejercicio (37% frente a 15.8%;  $p = 0.004$ ).

En cuanto al ingreso neto anual esperado, un porcentaje significativamente mayor de urólogos en entrenamiento esperaba obtener ingresos anuales entre U\$300 000 y U\$349 999, frente a lo informado por los urólogos en ejercicio ( $p = 0.02$ ); una cantidad significativamente menor de urólogos en entrenamiento esperaba obtener un ingreso neto anual igual o mayor a U\$500 000 ( $p < 0.001$ ). Al comparar los resultados en cuanto al ingreso neto anual esperado, con base en el valor de corte de U\$350 000, los urólogos en entrenamiento anticiparon un ingreso significativamente menor que el informado por los urólogos en ejercicio; un porcentaje significativamente mayor de urólogos en entrenamiento señaló esperar un ingreso neto anual igual o menor que U\$349 999, inferior a lo referido por los urólogos en ejercicio ( $p = 0.020$ ).

Los autores encontraron discrepancias entre los grupos en cuanto a las expectativas del tiempo dedicado a actividades personales y pasatiempos; un porcentaje significativamente menor de urólogos en entrenamiento anticipó disponer de 0 a 5 horas por semana para actividades personales y pasatiempos, frente a lo informado por urólogos en ejercicio ( $p < 0.0001$ ); más aún, un porcentaje significativamente mayor de urólogos en

entrenamiento anticipó disponer de 11 a 15 horas por semana ( $p < 0.0001$ ) y de 16 a 20 horas por semana ( $p < 0.0001$ ) para actividades personales y pasatiempos, a diferencia de la misma cantidad de tiempo realmente disponible para dichas actividades, según lo referido por los urólogos en ejercicio.

Al estratificar a los participantes según nivel de entrenamiento, los residentes en los primeros años de entrenamiento anticiparon una carga de trabajo administrativo mucho menor que la carga de trabajo administrativo anticipada por los residentes de años superiores y los adjuntos ( $p = 0.008$ ); un mayor porcentaje de residentes de años superiores y adjuntos anticipó un ingreso neto anual de U\$200 000 a U\$249 999, frente a lo anticipado por los residentes en los primeros años de entrenamiento ( $p = 0.049$ ). Los análisis basados en la estratificación por sexo, edad, estado civil e hijos no arrojaron diferencias.

## Discusión

Las expectativas salariales y de carga semanal de trabajo de los urólogos en entrenamiento fueron congruentes con lo señalado por los urólogos en ejercicio; según informes previos, el nivel de satisfacción laboral en la práctica urológica alcanza una meseta alrededor de un ingreso de U\$350 000 anuales. Los autores resaltaron que una mayor proporción de urólogos en entrenamiento anticipó un ingreso neto anual inferior a dicha cantidad, frente a lo señalado por los urólogos en ejercicio; los urólogos en entrenamiento, además, sobreestimaron la cantidad de horas de trabajo semanal. Aunque los urólogos en entrenamiento anticiparon menor cantidad de guardias nocturnas que la informada por los urólogos en ejercicio, la diferencia podría no tener una influencia significativa en la práctica, puesto que, de forma global, los urólogos en entrenamiento podrían esperar mayor carga de trabajo que la comunicada por los especialistas. Así, los autores del estudio interpretaron que las expectativas realistas referentes a carga de trabajo e ingreso neto anual les permitirían a los urólogos en entrenamiento ajustarse a las exigencias de la práctica clínica y mantener un nivel suficiente de satisfacción laboral.

Por otro lado, los autores consideraron que las discrepancias en cuanto a carga de trabajo administrativo y balance entre trabajo y vida personal, especialmente al comparar lo esperado por los urólogos en entrenamiento y lo señalado por especialistas con menos de 5 años de experiencia, podrían explicarse por varios factores, que incluirían el uso creciente del registro médico electrónico (RME).

Los autores se remitieron a estudios según los cuales la implementación de dicho sistema aumenta la carga de trabajo administrativa para los médicos, al sumar a la labor médica propiamente dicha, los trámites de facturación y codificación; según datos previos, el nivel de insatisfacción asociado con el RME ha sido identificado como factor de riesgo independiente para la reducción de la carga horaria laboral e, incluso,



como causa de abandono de la práctica clínica; los médicos en ejercicio que utilizan el RME informan mayor insatisfacción relacionada con las labores administrativas y muestran tasas más elevadas de *burnout*. Aunque los residentes en entrenamiento podrían tener cierta experiencia con el uso de los sistemas de registro electrónico durante sus estudios de especialización, solo al ejercer en la práctica clínica tendrán responsabilidades administrativas completas.

Los urólogos en entrenamiento también anticiparon disponer de mayor cantidad de horas a la semana para dedicarlas a pasatiempos y actividades personales, frente a la realidad referida por los urólogos en ejercicio; los análisis por subgrupos no afectaron dichos resultados. Estudios similares en médicos clínicos y en cirujanos han señalado que apenas el 40.9% y el 36%, respectivamente, indican que su horario de trabajo les permite suficiente tiempo para dedicarlo a actividades personales; esta discrepancia puede conducir a insatisfacción en el balance entre trabajo y vida personal, identificada igualmente como factor de intención de reducción en la carga de trabajo e, incluso, de abandono del ejercicio médico.

Los autores resaltaron algunas limitaciones en su estudio: en primer lugar, la baja frecuencia de respuesta a la encuesta (apenas un 6.2% de los reclutados originalmente); en segundo lugar, el estudio no permitió determinar el modo exacto en el cual las discrepancias entre las expectativas y la experiencia de la práctica clínica influyen en el grado de satisfacción laboral en los participantes, puesto que, adujeron los investigadores, la satisfacción laboral es multifactorial y no está determinada únicamente por expectativas no alcanzadas; por último, la encuesta no incluyó la evaluación de aspectos adicionales capaces de influir en las expectativas y en el nivel de satisfacción laboral de los médicos, tales como autonomía laboral, miembros del equipo de trabajo y regulaciones externas.

Las discrepancias entre las expectativas y la realidad laboral pueden conducir a insatisfacción y ser fuente de emociones negativas, relación demostrada en diversos estudios llevados a cabo previamente; el incremento persistente de la insatisfacción laboral y el síndrome de *burnout* en diversas ramas de la medicina conduce a menor empeño en el trabajo de los especialistas, insatisfacción de los pacientes, baja adhesión al tratamiento y aumento en la tasa de recambio de los médicos tratantes. Los autores sugirieron mayor investigación sobre el tema, para determinar fehacientemente la forma en la cual las discrepancias observadas afectan el grado de satisfacción laboral y contribuir al *burnout*; en este sentido, propusieron incorporar, en los programas de especialización en urología, la enseñanza de técnicas orientadas a manejar positivamente los conflictos inevitables entre la vida personal y las responsabilidades profesionales, para desarrollar estrategias que les permitan satisfacer ambos universos de necesidades; la implementación de dichas estrategias podría conducir a

mayor satisfacción laboral y contribuiría a mantener la fuerza de trabajo de los especialistas en urología.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/161033](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/161033)

#### 4 - Vacunas para la Prevención de las Infecciones Recurrentes del Tracto Urinario: Revisión Sistemática

Aziminia N, Hadjipavlou M, Hammadeh M y colaboradores

Queen Elizabeth Hospital, Woolwich, Reino Unido

[Vaccines for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review]

BJU International 123(5):753-768, May 2019

*La utilización de inmunoestimulantes podría reducir las tasas de recidivas en pacientes con infecciones recurrentes del tracto urinario. No obstante, como consecuencia de las limitaciones metodológicas de los estudios publicados hasta ahora, se requieren más investigaciones de buen diseño.*

La prevalencia estimada de infecciones del tracto urinario (ITU) extrahospitalarias se estimó en 0.7%. Las ITU generan costos importantes para los sistemas de salud. Las ITU son considerablemente más frecuentes en las mujeres; alrededor del 10% de las mujeres de más de 18 años refiere al menos una ITU por año, y entre el 20% y el 40% informan infecciones recurrentes. El tratamiento de las ITU se complica por los índices elevados de resistencia a los antibióticos; por ejemplo, en el Reino Unido, los índices de resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol, el antibiótico de primera línea para las ITU no complicadas, se acercan al 20%; la cifra aumenta hasta alrededor del 64% en los países en vías de desarrollo. En este escenario, en los últimos años se han investigado diversas estrategias de prevención; las vacunas representan una de las opciones profilácticas más interesantes en este sentido.

OM-89 (Uro-Vaxom®) consiste en extractos liofilizados de uropatógenos (18 cepas de *Escherichia coli*); su uso se registró inicialmente en Suiza y Alemania para prevenir la cistitis recurrente. Urovac® incluye 10 especies de uropatógenos muertos por calor (seis serotipos de *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *M. morganii* y *E. faecalis*). ExPEC4V, la vacuna más reciente, consiste en 4 bioconjugados con antígenos O de los serotipos O1A, O2, O6A y O25B de *E. coli*, involucrados en los mecanismos de evasión del sistema inmunitario de las bacterias. El objetivo de la presente revisión sistemática fue determinar la eficacia y la seguridad de los inmunoestimulantes en la prevención de ITU en adultos con antecedente de ITU recurrentes.

#### Métodos

Los artículos, publicados en inglés hasta 2018, se identificaron a partir de una búsqueda bibliográfica en Medline, Embase, PubMed, la *Cochrane Library* y

el WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Los artículos se revisaron con los criterios PICO (*population, interventions, comparators and outcomes*). Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados (ECA) en los cuales se analizaron los efectos de las vacunas a base de uropatógenos, respecto de placebo, en sujetos de 18 años o más con antecedente de ITU recurrentes. El criterio principal de valoración fue el índice de recurrencias de ITU al final del período de valoración. La frecuencia de disuria y los efectos adversos fueron criterios secundarios de valoración. Se tuvieron en cuenta las características de los estudios (metodológicas, ámbito en el cual se llevaron a cabo, criterios de inclusión y exclusión, duración del seguimiento) y de los enfermos (sexo, edad y recurrencia de ITU) y la evolución clínica. Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA). Las variables dicotómicas se analizaron con el método de Mantel-Haenszel, en tanto que las variables continuas se evaluaron con el método de la varianza inversa. La calidad de la evidencia (CE) se determinó con el esquema GRADE de 5 dominios (la calidad pudo ser alta, moderada, baja o muy baja). El riesgo de sesgo se determinó con el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. La heterogeneidad de los datos se conoció con pruebas de *chi* al cuadrado y el estadístico *I*<sup>2</sup>.

## Resultados

Se identificaron 599 artículos, 10 de los cuales fueron aptos para la revisión. Los análisis finales se efectuaron en 1537 enfermos. Las investigaciones abarcaron entre 64 y 453 enfermos; en 6 ensayos se reclutaron más de 100 pacientes.

### Índice de recurrencia de ITU

Globalmente, el tratamiento con vacunas redujo los índices de recurrencia de ITU, respecto de placebo (*risk ratio* [RR]: 0.74; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.67 a 0.81; CE baja). En los análisis por subgrupos a los 3 y 6 meses de seguimiento, el tratamiento con Uro-Vaxom® redujo la incidencia de ITU, respecto del placebo; el efecto más importante se observó a los 3 meses (RR: 0.67; IC 95%: 0.57 a 0.78; CE baja), en comparación con la valoración a los 6 meses (RR: 0.78; IC 95%: 0.69 a 0.88; CE baja).

Los tres estudios con Urovac® evaluaron tres poblaciones: pacientes tratados con vacuna y refuerzo, enfermos tratados con vacunas sin refuerzo y placebo. Globalmente, el tratamiento redujo el índice de recurrencia de ITU (RR: 0.75; IC 95%: 0.63 a 0.89; CE baja); el efecto pareció más importante en los enfermos que recibieron refuerzos de vacuna, en comparación con los que solo recibieron la vacuna.

En una única investigación se evaluaron los efectos de ExPEC4V respecto de placebo; el tratamiento no se asoció con reducción de la recurrencia de ITU en comparación con placebo (RR: 0.82; IC 95%: 0.62 a 1.1; CE baja). Según el sistema GRADE, la CE para la utilización de vacunas para prevenir ITU fue "baja".

### Síntomas urológicos

Cinco estudios determinaron los efectos de Uro-Vaxom® en la reducción de los síntomas de tracto urinario (disuria), respecto de placebo. Globalmente, la administración de la vacuna se asoció con una reducción importante de los síntomas urológicos (disuria) a los 6 meses de seguimiento (RR: 0.46; IC 95%: 0.31 a 0.70; CE baja).

### Efectos adversos

En 4 estudios no se refirieron diferencias importantes en la frecuencia de efectos adversos entre los pacientes que recibieron Uro-Vaxom® y placebo (RR: 1.0; IC 95%: 0.91 a 1.10). En el trabajo con ExPEC4V tampoco se observaron diferencias en la frecuencia de efectos adversos entre el grupo de tratamiento activo y el grupo control (RR: 1.22; IC 95%: 0.94 a 1.58). Globalmente no se registraron diferencias entre los pacientes que recibieron vacunas y los enfermos asignados a placebo en la incidencia de efectos adversos (RR: 1.03; IC 95%: 0.95 a 1.13; CE baja).

Los efectos adversos referidos por los pacientes que recibieron Uro-Vaxom® fueron las cefaleas, los trastornos gastrointestinales, el vértigo, el prurito, las reacciones alérgicas y los nódulos subcutáneos. Los efectos adversos referidos por los enfermos asignados a ExPEC4V incluyeron reacciones en el sitio de aplicación, cefaleas y náuseas. Ningún efecto adverso motivó internaciones o la muerte. Ninguno de los estudios con Urovac® y el trabajo restante con Uro-Vaxom® no aportaron datos sobre los efectos adversos.

Globalmente se observó riesgo posible de sesgo de selección (la metodología aplicada para el reclutamiento de los pacientes y la asignación al azar no fue clara). Para los criterios de valoración, el riesgo de sesgo fue elevado. En cambio, el enmascaramiento de los participantes y del personal fue satisfactorio y el enmascaramiento para la evaluación de los resultados también fue aceptable en todos los casos, con excepción de un estudio. Se comprobó heterogeneidad importante entre los estudios (*chi*<sup>2</sup> = 54.58; *p* < 0.00001; *I*<sup>2</sup> = 84%).

### Discusión

Los hallazgos del presente estudio sugieren que las vacunas y los inmunoestimulantes podrían ser útiles para la prevención de las recurrencias de ITU; sin embargo, debido a la heterogeneidad importante entre los estudios, los resultados deben interpretarse con cautela y se requieren más investigaciones con definiciones y criterios de valoración homogéneos para establecer conclusiones definitivas al respecto. Por el momento tampoco puede establecerse cuál es la vacuna más eficaz en este sentido, como consecuencia de la heterogeneidad en las definiciones, los criterios de valoración, los criterios de inclusión, los protocolos aplicados y la CE.

Las distintas definiciones de ITU recurrentes complica particularmente la interpretación de los hallazgos. Por ejemplo, en el trabajo de Schulman y colaboradores de

1993, la recurrencia de ITU se definió en presencia de bacteriuria con 105 o más bacterias/ml; sin embargo, en ausencia de síntomas, este hallazgo puede ser un indicador de bacteriuria asintomática y no de recurrencias de ITU. En el estudio de Wagenlehner y colaboradores de 2015, en cambio, las ITU se definieron en presencia de al menos dos signos clínicos acompañados de bacteriuria ( $\geq 103$  bacterias/ml). Asimismo, en el trabajo de Bauer y colaboradores de 2005, las ITU agudas se definieron en presencia de bacteriuria ( $\geq 103$  bacterias/ml) y al menos 2 de 3 síntomas urológicos (disuria, sensación de ardor al orinar y mayor frecuencia miccional) que duraron 2 días como mínimo.

Globalmente, en los estudios se evaluaron pacientes adultos con antecedente de ITU recurrentes, pero las definiciones de recurrencia fueron muy variables. Schulman consideró la presencia de dos episodios por año como mínimo, mientras que en otros estudios se consideraron 3 o más episodios por año. En el estudio de Huttner y colaboradores de 2017 se utilizaron dos posibles definiciones: dos o más recurrencias en 6 meses o, de manera alternativa, 3 o más episodios en un año.

Se incluyeron 10 ECA que estudiaron tres vacunas; seis estudiaron Uro-Vaxom®, tres estudiaron Urovac® y en uno se estudió ExPEC4V. En un artículo se analizó la eficacia de OM-89 fabricada por un proceso diferente, y por ahora se desconoce si el proceso de fabricación tiene algún efecto sobre la eficacia general de la vacuna.

Los criterios de exclusión tampoco fueron homogéneos entre los estudios, aunque en todos los trabajos se excluyeron específicamente a los pacientes con anomalías del tracto urogenital. Una limitación adicional de los ECA existentes fue la falta de análisis por subgrupos de hombres y mujeres. Este aspecto es importante porque la fisiopatología de las infecciones urinarias en ciertos hombres puede diferir de la de las mujeres. Tampoco se consideraron poblaciones específicas de pacientes, como aquellos con disfunción neurogénica del tracto urinario inferior, lo cual también afectaría la interpretación de los resultados. Por ende, se requieren más investigaciones y, específicamente, en la población de pacientes masculinos que sufren ITU recurrentes.

Ninguno de los estudios con Urovac® mostró diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de anticuerpos contra *E. coli* en las secreciones de orina, suero y vagina. No obstante, Hopkins y colaboradores sugirieron que Urovac® tendría mayor capacidad inmunogénica en la mucosa vaginal y vesical en términos de la inducción de anticuerpos.

## Conclusiones

La utilización de inmunoestimulantes podría reducir las tasas de recurrencia de ITU en pacientes con ITU recurrentes. No obstante, como consecuencia de las limitaciones metodológicas señaladas, se requieren más investigaciones de buen diseño para recomendar el

uso rutinario de vacunas en estos enfermos.

El objetivo de la inmunización es inducir la memoria inmune y la inmunidad duradera, de modo que los estudios futuros deberán analizar la eficacia de la vacuna a largo plazo. Asimismo, debido a que la inducción de la síntesis de anticuerpos se considera fundamental en las respuestas inmunes adaptativas a los uropatógenos, en las investigaciones futuras sería oportuno efectuar mediciones de los niveles de anticuerpos en suero u orina.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/161029](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/161029)

## 5 - Efecto de la Limonada Regular y la Limonada Dietética sobre los Parámetros Urinarios Relacionados con la Formación de Cálculos Urinarios

Cheng J, Wagner H, Baldwin D y colaboradores

Loma Linda University Health, Loma Linda, EE.UU.

*[The Effect of Lemonade and Diet Lemonade upon Urinary Parameters Affecting Calcium Urinary Stone Formation]*

Journal of Endourology 33(2):160-166, Feb 2019

*La limonada dietética podría representar una opción de bajo aporte calórico y glucídico, económicamente accesible, para disminuir el riesgo de nefrolitiasis cálcica recurrente al aumentar de manera significativa el volumen urinario y el contenido de citrato en orina, y reducir la sobresaturación de oxalato de calcio y fosfato de calcio.*

Diversas opciones terapéuticas han demostrado ser útiles para el tratamiento de la nefrolitiasis, cuya incidencia continúa en aumento, con base en informes citados. Aunque el aumento en el consumo de líquidos y las modificaciones en la dieta pueden disminuir el riesgo de formación de cálculos renales, los autores se remitieron a las recomendaciones de la *American Urological Association* en cuanto a la realización de pruebas metabólicas de laboratorio para identificar y controlar factores asociados con el riesgo incrementado de nefrolitiasis, principalmente hipercalciuria, hiperuricosuria e hipocitraturia. Asimismo, estudios recientes han demostrado que el citrato inhibe la formación de cálculos renales, y su administración se recomienda a pacientes con niveles urinarios bajos de citrato. En este sentido, el tratamiento farmacológico con citrato de potasio aumenta el citrato y el pH urinarios y reduce el riesgo de nefrolitiasis cálcica; no obstante, su uso puede verse limitado por los efectos adversos y el costo elevado.

Los estudios que han evaluado el uso de limonada como fuente de citrato en pacientes con nefrolitiasis han sido conflictivos; más aún, el contenido calórico y glucídico de muchas de las bebidas podría contribuir

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

al aumento de peso, la obesidad y la diabetes mellitus, e incrementaría más aún el riesgo de formación de cálculos renales. De acuerdo con los investigadores, el efecto de las bebidas de bajo aporte calórico sobre los parámetros urinarios ha sido poco estudiado, por lo cual los autores del presente estudio plantearon como objetivo comparar el efecto de la limonada regular y dietética sobre los parámetros urinarios relacionados con la formación de cálculos renales.

### Materiales y métodos

En este estudio prospectivo, cruzado, enmascarado, aleatorizado y controlado, participaron adultos sanos, trabajadores del área de la salud; se excluyó a los participantes con insuficiencia renal, antecedentes de enfermedades obstructivas renales, infecciones activas o recurrentes de las vías urinarias, hematuria, embarazo, acidosis tubular renal, hiperparatiroidismo, diarrea y enfermedades gastrointestinales crónicas, gota, hipercalcemia e hiperpotasemia. El análisis final incluyó un total de 12 participantes (6 hombres y 6 mujeres).

Un nutricionista profesional preparó una dieta controlada, con bajo contenido de oxalato, con 100 a 150 mEq de sodio por día, 800 a 1200 mg de calcio por día y 1 a 1.2 g de proteína por kg de peso por día; la comida fue distribuida a los participantes para la evaluación inicial y para las fases de administración de ambos tipos de limonada. Los participantes no consumieron complementos vitamínicos ni suplementos durante el período de estudio; el consumo de agua fue *ad libitum*, sin ingerir otras bebidas (café, alcohol o gaseosas). Luego de las mediciones iniciales durante el período de consumo de la dieta de control, los participantes fueron distribuidos de modo aleatorio en los grupos de consumo de limonada regular o de limonada dietética, 2 l por día, durante 5 días, en concordancia con metodología previa. Se recolectaron dos muestras de orina de 24 horas durante el período de consumo exclusivo de la dieta de control, 2 durante el período de consumo de limonada regular y 2 durante el período de consumo de limonada dietética, para un total de 6 muestras de orina por participante. Entre cada fase del estudio, los participantes tuvieron una semana de reposo. Las evaluaciones principales incluyeron concentración urinaria de citrato, pH urinario y volumen urinario; las evaluaciones secundarias tuvieron en cuenta la sobresaturación de oxalato de calcio, fosfato de calcio y ácido úrico. Además, se determinó el pH, el contenido de citrato, el malato, los álcalis, las calorías, el azúcar y el costo de las bebidas.

Con respecto al análisis estadístico, se empleó la prueba de Friedman para comparar los datos de los parámetros urinarios de 24 horas iniciales con los datos posteriores a la administración de las bebidas.

La prueba de Wilcoxon se utilizó para comparar diferencias entre los valores de los parámetros iniciales y el efecto de la limonada regular, los parámetros iniciales y el efecto de la limonada dietética y el efecto de ambos tipos de limonada. Valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

### Resultados

Los autores confirmaron la validez de la recolección de orina de 24 horas por la variación menor que el 10% en la excreción de creatinina entre las fases del estudio; el consumo de ambos tipos de limonada no estuvo asociado con efectos adversos significativos.

No se observaron alteraciones metabólicas en los participantes al inicio del estudio; el volumen urinario aumentó significativamente, al comparar con los valores iniciales, luego del consumo de ambos tipos de limonada (de 1.9 l a 2.6 l para la limonada regular,  $p = 0.006$ ; de 1.9 l a 2.8 l para la limonada dietética,  $p = 0.002$ ). Los valores de citrato urinario con la limonada dietética fueron significativamente mayores que con la limonada regular (761 mg frente a 581 mg;  $p = 0.005$ ); igualmente, el citrato urinario con el consumo de limonada dietética fue significativamente mayor que la concentración de citrato urinario inicial (761 mg frente a 657 mg;  $p = 0.041$ ); los valores de citrato urinario luego del consumo de limonada regular fueron inferiores a los valores iniciales ( $p = 0.041$ ). No se observaron cambios significativos en el pH urinario, el calcio, el oxalato, el fosfato, el ácido úrico, el magnesio, el cloro o el sodio.

La sobresaturación de oxalato de calcio disminuyó significativamente entre el inicio y luego del consumo de limonada dietética (4.1 frente a 2.7;  $p = 0.06$ ); la sobresaturación de fosfato de calcio disminuyó significativamente entre el valor inicial y luego del consumo, tanto de limonada regular (1.1 frente a 0.6;  $p = 0.005$ ) como de limonada dietética (1.1 frente a 0.6;  $p = 0.008$ ). No hubo cambios significativos en la sobresaturación de ácido úrico con ninguna de las bebidas.

La limonada regular aportó un total diario de 168.4 mEq de citrato y 12.2 mEq de álcalis, en concordancia con otros estudios, mientras que la limonada dietética aportó un total diario de 170.2 mEq de citrato y 16.0 mEq de álcalis; la limonada regular proveyó un total de 833 calorías y 225 g de azúcar al día, mientras que la limonada dietética aportó 28 calorías y 0 g de azúcar al día. El costo de ambas bebidas, por 2 l, fue exactamente igual.

### Discusión

El citrato forma un complejo soluble con el calcio en la orina y, así, al disminuir la sobresaturación de oxalato y fosfato de calcio, actúa como inhibidor directo del crecimiento y la agregación de los cristales. Bajos niveles de citrato pueden aumentar significativamente el riesgo de nefrolitiasis cálcica recurrente; en efecto, informes previos han señalado que el 44% de los pacientes con riesgo elevado de formación de cálculos renales muestra niveles bajos de citrato urinario. El

tratamiento médico de la hipocitraturia incluye aumento del consumo de líquidos, modificaciones dietarias y terapia farmacológica. El citrato de potasio es una de las herramientas farmacológicas más comunes y eficaces para estos pacientes; no obstante, su uso puede verse limitado por el engorroso esquema de tratamiento, el costo elevado y los posibles efectos adversos, como hiperpotasemia, especialmente preocupante en pacientes con función renal alterada.

Los estudios previos sobre la eficacia de la limonada o del jugo de limón como método alternativo para aumentar el citrato urinario no han sido concluyentes, dado que variaciones en la cantidad consumida, la formulación, la concentración y la preparación podrían contribuir a la discrepancia en los resultados. A juicio de los autores, la disminución en la concentración de fosfato de calcio urinario observada en este estudio podría deberse, al menos en parte, al aumento del volumen urinario; además, el consumo de limonada regular no estuvo asociado con incremento en el citrato urinario ni en la sobresaturación de oxalato de calcio, hallazgo que podría ser explicado por el aporte de citrato bajo su forma de ácido cítrico, más que como sal de citrato.

Los autores apuntaron que los niveles de citrato urinario no podrían explicarse únicamente sobre la base del aporte de citrato de cada bebida. Hallazgos anteriores han demostrado que la concentración de citrato en la orina depende de sus niveles plasmáticos y de la reabsorción en el túbulo proximal renal (sobre la cual influye, a su vez, el estado ácido-base). Aunque una ligera cantidad de citrato de la dieta puede aumentar directamente los niveles plasmáticos, la mayor parte del citrato absorbido por vía gastrointestinal sufre oxidación en el hígado para formar bicarbonato; la carga alcalina así surgida depende de la forma bajo la cual se consume el citrato. El citrato consumido bajo la forma de ácido cítrico, como en la limonada, se acompaña de protones que neutralizan al bicarbonato e inhiben la alcalinización. Por el contrario, el citrato en forma de sal de potasio o sodio facilita la alcalinización sistémica mediante la oxidación a bicarbonato, sin la participación de protones neutralizantes; la alcalosis resultante disminuye la reabsorción de citrato a nivel del túbulo proximal y permite mayor excreción urinaria. La alcalinización sistémica influye de manera más significativa sobre la excreción urinaria de citrato que los aumentos directos en la concentración plasmática. La concentración de malato en las bebidas también contribuye a la citraturia, al facilitar una carga alcalina sistémica cuando se consume como sal. En el estudio presente, los autores observaron un aumento modesto y una contribución similar de malato al contenido alcalino, luego del consumo de ambos tipos de limonada.

Varios grupos han estudiado el potencial de diversas bebidas como alternativas para el tratamiento de la nefrolitiasis; un estudio cruzado aleatorizado, que comparó el efecto de la limonada y el jugo de naranja, demostró el incremento del citrato urinario luego del consumo de limonada, mientras que la ingesta de jugo

de naranja estuvo relacionada con aumento tanto del citrato como del pH urinario, posiblemente relacionado con su pH mayor, que pudo haber contribuido a la carga alcalina total, similar a lo observado con la administración de citrato de potasio. No obstante, esta mejoría podría verse contrarrestada por el aumento en los niveles de oxalato urinario, en cuya síntesis sirve de precursor el ácido ascórbico del jugo de naranja.

La limonada dietética, que también es fuente de ácido cítrico, aumentó tanto el contenido de citrato en orina como el volumen urinario, y redujo la sobresaturación de oxalato de calcio y de fosfato de calcio; puesto que en el estudio no se observaron diferencias significativas entre la limonada regular y dietética en cuanto al volumen urinario, los autores plantearon que la reducción en la sobresaturación de oxalato de calcio no podría ser atribuida solo al aumento en el volumen de la orina ni al mayor contenido de citrato de la limonada dietética. El efecto citratúrico y la consecuente disminución de la sobresaturación de oxalato de calcio observados con el consumo de limonada dietética podrían deberse, en parte, a su pH superior y a su contenido alcalino, que, a su vez, contribuirían a la alcalinización sistémica y a la excreción de citrato en el túbulo proximal. Otro mecanismo que podría explicar el efecto de la limonada dietética sería el menor aporte calórico y glucídico, en comparación con la limonada regular y otras bebidas comerciales, como las gaseosas regulares y dietéticas; en efecto, estudios epidemiológicos han demostrado que las dietas ricas en glúcidos y el aumento de peso constituyen factores de riesgo para la formación de cálculos renales.

Los investigadores resaltaron algunas limitaciones de su estudio. En primer lugar, el tiempo de evaluación de los participantes fue muy corto; análisis futuros sobre el tema deberían evaluar el efecto del consumo a largo plazo de la limonada dietética, para así obtener datos más concluyentes. En segundo lugar, el estudio se llevó a cabo en un grupo muy pequeño de participantes sanos, no en pacientes con antecedentes de nefrolitiasis, por lo cual próximas investigaciones tendrían que llevarse a cabo en pacientes con hipocitraturia.

Como conclusión, los autores señalaron que la limonada dietética podría constituir una opción de eficacia moderada, de bajo aporte calórico y económicamente accesible para disminuir el riesgo de nefrolitiasis cálcica, mediante el aumento en el volumen urinario, el incremento en la concentración urinaria de citrato y la reducción de la sobresaturación de oxalato de calcio y fosfato de calcio.

 + Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resiic.php/161032](http://www.siicSalud.com/dato/resiic.php/161032)

## 6 - Limitaciones de las Pruebas de Fertilidad Masculina Actuales

Oehninger S, Ombelet W

Sher Fertility Institute, New York, EE.UU.; Hasselt University, Hasselt, Bélgica

[Limits of Current Male Fertility Testing]

**Fertility and Sterility** 111(5):835-841, May 2019

*Los autores llevaron a cabo una revisión crítica sobre el conocimiento actual respecto de los alcances de varias técnicas empleadas para el estudio de la fertilidad masculina, tanto en el ámbito clínico como en la investigación.*

### Límites conocidos actuales del análisis de semen

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido guías para la interpretación y estandarización de los resultados del análisis de semen, orientadas a mejorar la calidad del análisis, permitir la comparación de estudios sobre fertilidad masculina y monitorizar la espermatogénesis durante los protocolos de investigación y luego de estos. Dichas guías, subrayaron los autores de esta revisión, no fueron propuestas como método para determinar la fertilidad masculina "natural" potencial, ni tampoco para el diagnóstico definitivo de infertilidad. El análisis de semen, que sigue siendo fundamental en la evaluación de la fertilidad masculina, surge más como elemento contribuyente a establecer la presencia de problemas de fertilidad y permite, hasta cierto punto, estimar la gravedad; a juicio de los investigadores, debe ser interpretado junto a la información clínica pertinente.

Un análisis de semen básico completo, además de los tres parámetros espermáticos principales (concentración, motilidad y morfología), otorga información sobre volumen seminal, licuefacción y rasgos bioquímicos, que pueden contribuir a la determinación de posibles etiologías del problema de fertilidad, como infección o procesos obstructivos. Sin embargo, señalaron los autores, existe gran solapamiento en los tres parámetros seminales fundamentales entre la población fértil y la infértil; ninguno de los parámetros por sí solo tiene suficiente potencia para servir de diagnóstico definitivo de infertilidad.

Los autores apuntaron que la fertilidad es un fenómeno multifactorial, dependiente de la conjunción de rasgos espermáticos morfofuncionales, la frecuencia y función sexual y de factores femeninos concurrentes; como parte de una evaluación completa, deben tomarse en cuenta aspectos masculinos adicionales como el estilo de vida (hábito tabáquico, uso de fármacos y sustancias tóxicas), obesidad, hipogonadismo y enfermedades crónicas, factores genéticos y presencia de enfermedades obstructivas del tracto sexual. La infertilidad de origen pretesticular y posttesticular puede ser tratada con cambios en el estilo de vida o intervenciones médicas o quirúrgicas; por otro lado, casos de oligoastenoteratozoospermia (OAT), de origen testicular o sin causa conocida, usualmente requieren del uso de técnicas de reproducción asistida

avanzada (RAA). La insuficiencia testicular es la forma de infertilidad masculina más difícil de tratar, en cuya aparición pueden participar tanto factores genéticos como ambientales.

### La morfología espermática como parámetro de valor

Existen, según hallazgos previos, defectos estructurales atípicos únicos que afectan la totalidad de los espermatozoides eyaculados (como la globozoospermia y la macrozoospermia), algunos de cuyos mecanismos y alteraciones genéticas subyacentes han sido informados. Estas formas monomórficas son transmitidas, por lo general, como rasgos autosómicos recesivos; se ha descrito el origen genético, asimismo, de anomalías como la acefalia espermática. Los autores aseguraron que, en el contexto clínico, sin embargo, es más común observar la teratozoospermia como patrones mixtos de alteraciones morfológicas más o menos graves, acompañadas, además, de recuentos espermáticos normales (teratozoospermia aislada) o estar asociadas con OAT moderada o grave, ser genéticamente polimórficas y deberse a insuficiencia testicular de diverso grado. Cada caso particular requiere de investigación profunda para orientar la terapia desde un enfoque fisiopatológico, antes de decidir si las parejas deben ser sometidas a técnicas de fertilización como la inyección intracitoplasmática del espermatozoides (IICE).

La evaluación de la morfología espermática en el laboratorio, incluso con la aplicación de criterios estrictos, no carece de problemas. Existe amplia variabilidad en cuanto a los resultados, aun dentro de un mismo laboratorio; el número limitado de espermatozoides examinados por muestra introduce un error de muestreo. Informes previos también han advertido discrepancias en cuanto al valor de la morfología espermática como indicador de fertilización exitosa mediante la técnica de fertilización *in vitro* (FIV) e, incluso, con inseminación intrauterina (IIU).

En el contexto de la FIV, se ha establecido que las anomalías morfológicas espermáticas frecuentemente observadas podrían ser utilizadas como biomarcadores de disfunciones del gameto; dichas anomalías incluyen alteraciones de la motilidad (discinesias), capacidad deficiente para presentar la reacción acrosómica fisiológica y competencia disminuida para la penetración y fusión con el ovocito. Además, los espermatozoides dismórficos y defectuosos de hombres infértiles muestran, a menudo, marcadores de inmadurez celular.

A medida que el enfoque clínico se ha dirigido hacia la manipulación del espermatozoide y del ovocito, la IICE se ha convertido en la técnica idónea en casos de infertilidad masculina y en parejas con intentos previos fallidos de FIV convencional; estudios citados han demostrado tasas elevadas de fertilización, luego de una IICE, incluso en presencia de múltiples defectos espermáticos morfológicos y funcionales, así como luego del uso de espermatozoides eyaculados, espermatozoides criopreservados y en casos de

azoospermia obstructiva y no obstructiva luego de la extracción del espermatozoide del testículo o el epidídimo.

La evaluación de la morfología espermática, con base en criterios estrictos, es de escaso valor pronóstico en el resultado de la IICE. Además, a pesar de la correlación positiva entre la teratozoospermia y la presencia de anomalías cromosómicas y del ADN espermático, la morfología por sí sola no permite predecir de manera sólida la aparición de aneuploidías o de fragmentación del ADN. Sin embargo, la evaluación morfología aún tiene valor práctico y, utilizada de manera racional por el especialista, permite poner de manifiesto la presencia de defectos subyacentes e, incluso, guiar el enfoque terapéutico.

### **Ensayos funcionales poco utilizados en la actualidad**

La OMS considera las pruebas funcionales del semen como ensayos de investigación. Estos ensayos, originalmente destinados para predecir el potencial fertilizador de gametos masculinos *in vitro*, requieren de la preparación de los espermatozoides para ser sometidos a condiciones de capacitación que recreen el ambiente del tracto reproductivo femenino.

El primero diseñado fue el ensayo de penetración del espermatozoide (EPE) en óvulo de hámster, que determina la habilidad del espermatozoide de presentar el proceso de capacitación, la reacción acrosómica, fusión y penetración con la membrana y la descondensación en el citoplasma del ovocito. La difícil interpretación de los resultados (debido a la ausencia de la zona pelúcida), el informe frecuente de falsos negativos y las dificultades técnicas adicionales han conducido al abandono general de la prueba.

Otras pruebas, que evalúan la unión del espermatozoide con la zona pelúcida, son el ensayo de hemizona y la prueba competitiva de unión del espermatozoide a la zona pelúcida; aunque existe una correlación estadísticamente significativa entre los resultados de estas pruebas y las tasas de fertilización *in vitro*, ciertos obstáculos inherentes, como la necesidad de emplear material biológico humano, la elevada exigencia técnica y el tiempo de ejecución, las hacen poco prácticas.

En la actualidad, las pruebas espermáticas funcionales no son frecuentemente aplicadas en parejas con OAT, moderada o grave y de causa no obstructiva, puesto que dichos casos son usualmente orientados a FIV con IICE.

### **Indicadores adicionales de la calidad de los espermatozoides: análisis de cromatina y ADN**

Puesto que la inyección intracitoplasmática evade muchos de los pasos del proceso de fertilización natural al introducir un espermatozoide aparentemente sano directamente al ovoplasma, los autores señalaron el surgimiento de preguntas referentes al impacto potencial del gameto masculino en los eventos posfertilización; así, se han propuesto los conceptos

de eventos paternos tempranos y tardíos para referirse a la contribución de los espermatozoides a diversos cuadros patológicos observados luego de la FVI-IICE. Los eventos tempranos se manifiestan con morfología deficiente del cigoto o del embrión y baja tasa de división, no asociada con fragmentación del ADN espermático; los eventos tardíos se manifiestan con implantación fallida, vinculada con incidencia incrementada de fragmentación del ADN espermático, en ausencia de anomalías morfológicas del cigoto o del embrión en etapas iniciales. El daño al ADN del espermatozoide puede ser consecuencia de muchos factores, como el estrés oxidativo y la apoptosis; en el contexto de las técnicas de RAA, el daño al ADN del espermatozoide podría tener consecuencias clínicas profundas, como baja tasa de fertilización, desarrollo embrionario alterado, aumento en la incidencia de abortos e, inclusive, morbilidad en la descendencia. Los autores arguyeron que la inclusión del estado de óxido-reducción seminal en el perfil de evaluación podría contribuir al diagnóstico de algunas formas de infertilidad masculina.

Las pruebas para determinar el daño al ADN espermático son de naturaleza y reproducibilidad variable, e incluyen tinciones con distintos colorantes (anaranjado de acridina, azul de anilina, cromomicina A3, azul de toluidina), la técnica TUNEL, el ensayo de estructura de la cromatina espermática (EECE), la prueba de dispersión de la cromatina espermática y la electroforesis en gel. En la práctica clínica, las pruebas más utilizadas son la prueba TUNEL y el EECE; aunque no existe consenso definitivo respecto de cuál podría ofrecer el mayor beneficio diagnóstico, los autores indicaron que la prueba TUNEL podría ser considerada más fidedigna para conocer el estado real del ADN espermático, al no requerir la exposición de las muestras a procesos de desnaturalización del material genético.

El análisis de fragmentación del ADN espermático en poblaciones de espermatozoides obtenidos de semen fresco se utiliza típicamente para predecir el embarazo en contextos naturales o mediante IIU; en el caso de la FIV-IICE, el análisis de subpoblaciones móviles ha sido considerado de mayor poder discriminativo. En la actualidad, según plantearon los autores, las técnicas de separación y selección de espermatozoides tienen una eficiencia limitada; además, es imposible determinar la integridad del ADN del espermatozoide a ser inyectado durante la IICE. En este sentido, el *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine* concluyó que no existen datos concluyentes para recomendar estas pruebas en el ámbito clínico. Aunque es necesario obtener datos más sólidos para incluir las pruebas de cromatina y ADN en los esquemas rutinarios de laboratorio, estudios recientes han señalado que dichas pruebas podrían proveer información útil para

orientar el abordaje clínico apropiado en casos como varicocele clínico, infertilidad de origen indeterminado, pérdida recurrente del embarazo, intentos de FIV e IUI repetidamente fallidos, abortos frecuentes luego de FIV e IICE y en pacientes con riesgos asociados con el estilo de vida.

### Posibles avances a futuro

Los autores plantearon tres grandes objetivos para la investigación futura: mejorar la estandarización del análisis de semen, diseñar ensayos funcionales y de calidad suplementarios para contribuir al diagnóstico, y obtener respuestas fisiopatológicas que permitan un enfoque más racional para el tratamiento de la infertilidad masculina. La comprensión de los mecanismos celulares y moleculares subyacentes contribuirán a guiar los avances en este sentido: además del ADN, se han estudiado elementos celulares como la fosfolipasa C zeta y el centríolo, glucoproteínas como las ZP1 a 4, metaloproteasas de la familia ADAM y un ARNm paterno específico, como blancos de investigación potencialmente útiles.

Algunos grupos de estudio han enfocado su interés en el papel de los microARN (ARN que no interviene en la codificación proteica) en la espermatogénesis, mediante su participación en el control de la expresión génica; algunos hallazgos han indicado que la regulación defectuosa de los microARN en células testiculares podría conducir a fallos reproductivos e infertilidad masculina; además, los patrones defectuosos de expresión de los microARN podrían transmitirse a la descendencia y, posiblemente, dar como resultado el nacimiento de niños con mayor riesgo de infertilidad, anomalías congénitas y morbilidades.

También, se ha descrito la presencia de vesículas extracelulares en el ambiente vaginal, capaces de proveer proteínas reguladoras de la capacitación y la reacción acrosómica del espermatozoide; enfoques orientados al estudio de la función y participación de estas vesículas podrían representar opciones terapéuticas útiles.

Técnicas novedosas, introducidas en años recientes, aprovechan las ventajas que ofrecen las herramientas digitales. Así, el análisis de semen asistido por computadora podría disminuir la variabilidad de los resultados entre los laboratorios; igualmente, aplicaciones diagnósticas para teléfonos inteligentes, que permiten llevar a cabo análisis remotos, precisos y accesibles alrededor del mundo, especialmente útil en zonas de bajos recursos y de acceso limitado a servicios médicos especializados.

### Conclusiones

El potencial de fertilidad masculina es extremadamente difícil de predecir únicamente con base en variables espermáticas aisladas, debido a la

capacidad multifuncional de los espermatozoides y su interacción compleja con el tracto genital femenino y el ovocito. Las pruebas futuras, tanto de función como de calidad espermática, habrán de contribuir no solo al éxito de las técnicas de RAA de manera más precisa, sino también a la identificación de las causas tratables de infertilidad masculina e, incluso, actuar como factores predictivos de la salud de la descendencia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/161040](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/161040)

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de

## Trabajos Distinguidos de Urología



Ingresa a

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

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



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

## 7 - Prostatectomía Transvesical y Complicaciones Posoperatorias

Turk H, Arslan E, Ün S

**Urology** 127:86-90, May 2019

La prostatectomía transvesical (PTV) es un nuevo método quirúrgico que ya ha sido bien descrito en la bibliografía. El método presenta la ventaja de que la resección prostática se realiza sin intervención sobre la uretra. Los autores sostienen que, de esta manera, puede evitarse la aparición posoperatoria de estenosis uretral, debido a la ausencia de daño sobre la uretra. Los investigadores llevaron a cabo este estudio comparativo con el objetivo de evaluar la viabilidad y la efectividad de la PTV, así como su impacto sobre la aparición de estenosis uretral posoperatoria, para el tratamiento quirúrgico de pacientes con obstrucción infravesical (OIV), y en comparación con la prostatectomía transuretral (PTU).

El estudio fue realizado sobre pacientes intervenidos en un solo centro quirúrgico y por un solo cirujano, en Turquía, entre 2015 y 2018. La investigación fue aprobada por el comité local de ética y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Todos los pacientes con diagnóstico de OIV fueron examinados por medio de tacto rectal, ecografía transrectal, estudio urodinámico y medición de la concentración de antígeno prostático específico (PSA, por su sigla en inglés), para establecer el diagnóstico de certeza de OIV. El impacto del trastorno se evaluó por el puntaje *International Prostate Symptom Score* (IPSS) y por el puntaje de calidad de vida (QoL).

Se incluyeron pacientes con función vesical normal,  $\geq 45$  años, con un volumen prostático  $\leq 80$  ml, puntaje IPSS  $\geq 20$ , puntaje QoL  $\geq 3$ , flujo urinario máximo  $< 15$  ml/s, con antecedentes de tratamiento médico ineficaz y con indicación de tratamiento quirúrgico.

Fueron excluidos los pacientes mayores de 80 años y los menores de 45 años, aquellos con enfermedades neurológicas concurrentes, los sujetos con antecedentes de cirugía uretral previa, los individuos con estenosis uretral y aquellos con antecedentes de cáncer de vejiga. La sospecha de estenosis uretral fue confirmada o descartada por cistoscopia. Tres pacientes con estenosis uretral fueron excluidos del grupo de PTV, y 5 pacientes con el mismo diagnóstico fueron excluidos del grupo de PTU.

Las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas bajo anestesia general y bajo anestesia dural, con el uso de un equipo endoscópico bipolar de resección (Olympus de 24 canales, de tipo de flujo continuo rotativo). La potencia del equipo fue fijada en 100 W para la coagulación y en 200 W para la resección. Todas las operaciones fueron realizadas por el mismo cirujano.

Durante la PTV se realizó irrigación continua con solución fisiológica. En el momento inmediatamente previo a la cirugía, se realizó una cistoscopia con un endoscopio de 17 Fr, para evaluar el porcentaje de próstata a ser resecada, y para excluir la presencia de otros trastornos, como cáncer de vejiga o estenosis uretral. La vejiga fue llenada completamente con solución fisiológica antes de comenzar el procedimiento, para facilitar el acceso suprapúbico. El abordaje percutáneo fue asistido con la endoscopia intravesical, que permitía una visión continua de la pared anterior de la vejiga, para minimizar los riesgos de perforación de la pared vesical posterior y del recto. El acceso a la luz de la vejiga se hizo a través de una aguja insertada en la línea media de la zona suprapúbica (4 cm por encima de la sínfisis pubiana). A través de la aguja se introdujo una guía de alambre, que fue luego utilizada para insertar primero un dilatador Amplatz de 14 Fr, y después un dilatador de 28 Fr o de 30 Fr. Se colocó una camisa en la cistostomía y, a través de ella, se introdujo el endoscopio para resección.

Se resecaron los lóbulos prostáticos hasta llegar a la cápsula de la glándula. Al finalizar la cirugía se colocó una sonda vesical Foley de 18 Fr por uretra y una sonda Nelaton de 16 Fr transvesical. Todos los pacientes recibieron una dosis de antibiótico profiláctico intravenoso. El catéter transvesical fue utilizado en los casos en que el paciente requiriera irrigación por presencia de sangre o de coágulos. Si el individuo no registraba complicaciones, los catéteres eran retirados al tercer día del posoperatorio, antes del alta.

Para la PTU se utilizó una técnica estándar, con un endoscopio para resección de 24 Fr. Se ingresó a la vejiga por vía transuretral. Ninguno de los pacientes requirió meatotomía. La resección prostática se hizo desde el lóbulo medio, se continuó por los lóbulos ventrales, por los lóbulos laterales y, finalmente, por el vértice. Las resecciones se hicieron hasta alcanzar la cápsula prostática. Luego de la intervención, se dejó un catéter Foley de 18 Fr, que se retiró 3 días después de la cirugía si la orina era clara.

Los datos relativos a las complicaciones perioperatorias y posoperatorias, a la duración de la intervención, al peso del tejido prostático resecado, al momento de remoción de los catéteres y al tiempo de internación fueron registrados en la historia clínica del paciente. Los participantes fueron examinados un mes después de la cirugía, a los 3 meses y al año. A partir de este momento, fueron examinados anualmente. En las visitas de seguimiento se realizó flujometría urinaria, medición del volumen urinario residual posmiccional con ecografía y se calcularon los puntajes IPSS y QoL.

Para el análisis estadístico, los pacientes fueron divididos en 2 grupos (PTV y PTU) y se registraron las variables descriptivas, que se expresaron como medias  $\pm$  desviación estándar (DE), medianas, rangos y porcentajes. Se utilizó la prueba de la *t* de Student para 2 muestras para las comparaciones intergrupales. Se



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

consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Se incluyeron en el estudio un total de 99 pacientes con OIV. Cuarenta y ocho pacientes recibieron PTV y 51, PTU. La edad de los participantes (media  $\pm$  DE) fue de  $66.5 \pm 8.2$  años en el grupo de PTV, frente a  $68 \pm 9.8$  años en el grupo de PTU. El volumen prostático fue de  $51.6 \pm 18.4$  ml (grupo de PTV), frente a  $59.9 \pm 19.1$  ml (grupo de PTU). El valor de PSA fue de  $3.5 \pm 2.1$  ng/ml (grupo de PTV), frente a  $3.6 \pm 2.3$  ng/ml (grupo de PTU). El puntaje IPSS fue de  $26.6 \pm 5.9$  en el grupo de PTV, frente a  $26.1 \pm 6.4$  en el grupo de PTU; el puntaje QoL fue  $4.1 \pm 1.1$  (PTV), frente a  $4.2 \pm 1.2$  (PTU). El volumen urinario residual posmiccional fue  $57.5 \pm 22.3$  ml en el grupo de PTV, frente a  $83.9 \pm 20.4$  ml en el grupo de PTU ( $p = 0.02$ ). Excepto este último parámetro, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos para las variables basales.

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes fue de 18 meses, y el tiempo mínimo fue de 12 meses. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para el flujo urinario máximo y para el volumen urinario residual posmiccional. El tiempo de resección y el peso del tejido prostático resecado fueron similares en ambos grupos. El diagnóstico anatomopatológico fue de hipertrofia prostática benigna en todos los pacientes.

No se observaron casos de estenosis uretral entre los pacientes con PTV. En el grupo de PTU se registró estenosis uretral bulbar en 4 pacientes (7.8%) al sexto mes de seguimiento. El diagnóstico de estenosis uretral se hizo por estudio urodinámico en los pacientes con síntomas urinarios compatibles, y se confirmó por cistoscopia. Un paciente presentó, además, estenosis meatal. La tasa de estenosis uretral fue significativamente mayor en el grupo de PTU ( $p = 0.001$ ). Todos estos sujetos requirieron una nueva intervención quirúrgica (uretrotomía en 5 pacientes, meatotomía externa en uno, dilataciones reiteradas en un individuo).

Los síntomas urinarios de disuria y de incontinencia por urgencia persistieron por un promedio de 1.8 meses en 3 pacientes (6.2%) del grupo de PTV. En el grupo de PTU, 7 pacientes (13%) presentaron incontinencia por estrés por un tiempo promedio de 2 meses. Al cabo de 3 meses no se registraba incontinencia en ningún paciente de ambos grupos. Los 2 grupos presentaron tasas similares de infección urinaria, hematuria y retención aguda de orina. La disuria se observó con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes del grupo de PTU ( $p = 0.01$ ).

La OIV es un trastorno frecuente en todos los países, con tasas crecientes de prevalencia a medida que se incrementa la edad de la población. Desde la década de 1980, el tratamiento de elección de la OIV es la PTU. La complicación tardía más frecuente de este procedimiento es la aparición alejada de estenosis uretrales ubicadas en distintos sitios anatómicos de la uretra. Alrededor del 60% de las estenosis uretrales requieren intervenciones complejas, como dilatación

y uretroplastia que, con frecuencia, deben reiterarse periódicamente por recurrencia de las estenosis al cabo de algunos meses. Otros factores de riesgo para la aparición de estenosis uretral luego de una PTU son la edad, el tipo de endoscopio uretral y su diámetro, la duración del cateterismo uretral y el tipo de resección prostática realizada.

En este estudio, la prevalencia de estenosis uretrales fue del 0% en el grupo de PTV y del 7.8% en el grupo de PTU. Estos resultados son similares a los publicados previamente en la bibliografía. La tasa de estenosis posoperatorias con la PTU no ha descendido, ni aun con la utilización de recursos recientes, como la aplicación diaria de láser de holmio y de láser de luz verde. El uso de láser de vaporización parecería disminuir el riesgo de estenosis posquirúrgica. La PTV, por otro lado, preserva la uretra, del mismo modo que lo hace una prostatectomía quirúrgica convencional, el evitar el uso de endoscopios uretrales de gran diámetro, necesarios para efectuar la PTU.

La incontinencia constituye otro ejemplo de complicación después de una PTU. En la mayoría de los casos, la incontinencia es consecuencia del daño intraoperatorio producido en los mecanismos de control del esfínter. La incontinencia es, a menudo, temporaria, aunque la prevalencia informada de incontinencia permanente entre el 0.5% y el 1%. En este estudio, solo se observó la presencia de incontinencia transitoria durante 2 meses posoperatorios en promedio, sin registrarse incontinencia permanente. En el período inmediatamente posterior a la PTU es probable también que ocurra hematuria temporaria, infección urinaria, retención urinaria aguda y disuria. Si bien las tasas de complicaciones en esta investigación fueron similares entre la PTU y la PTV, la prevalencia de disuria fue significativamente mayor en la PTU (10%) que en la PTV (2%).

Los autores indican que la única desventaja de la PTV es el requerimiento de una cistostomía percutánea. El catéter percutáneo de cistostomía puede también ser utilizado en casos de retención aguda de orina y de imposibilidad de lograr un acceso por vía uretral. Las complicaciones potenciales de la PTV han sido descritas de manera infrecuente, más aún con el uso de la cistoscopia transuretral simultánea para guiar la cistostomía percutánea. Se reduce así el daño potencial que puede causar el catéter sobre la pared posterior de la vejiga, e incluso el daño en otros órganos, como el recto. Los autores reconocen entre las debilidades del estudio su diseño retrospectivo y el número limitado de pacientes.

En conclusión, la PTV es un método quirúrgico viable y efectivo para tratar la OIV, que logra el objetivo de reseca la próstata sin producir lesión en la uretra, lo que reduce la incidencia de estenosis uretral alejada, relacionada con el daño producido a la mucosa.

## 8 - Mirabegrón en Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Vejiga Hiperactiva

Gubbiotti M, Conte A, Giannantoni A y colaboradores

**Therapeutic Advances in Neurological Disorders** 8:1-9, May 2019

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo en frecuencia, luego de la enfermedad de Alzheimer. La EP presenta síntomas motores, asociados con la pérdida de neuronas dopaminérgicas, y síntomas no motores, como trastornos del sueño, alteraciones neuropsiquiátricas, síntomas sensoriales y trastornos autonómicos.

Uno de los trastornos autonómicos más frecuentes en la EP es la disfunción neurogénica del aparato urinario inferior (DNU), que se registra entre el 55% y el 80% de los pacientes. Los síntomas de DNU se relacionan con retención urinaria, caracterizada por la presencia del síndrome de vejiga hiperactiva (SVH); el síntoma urinario más frecuentemente informado es la nicturia. El tratamiento convencional del SVH neurogénica se centra en los antimuscarínicos, que alivian la urgencia urinaria, la incontinencia asociada con urgencia urinaria (IAUU), la mayor frecuencia miccional diurna y la nicturia. Estos fármacos presentan, con frecuencia, efectos adversos, especialmente sequedad de boca, constipación y trastornos de la acomodación visual. La adhesión terapéutica a largo plazo con los antimuscarínicos es baja, con altas tasas de suspensión voluntaria del tratamiento a los 2 años, especialmente en los pacientes mayores. En los pacientes con EP, además, los antimuscarínicos deben ser usados con precaución, debido al efecto acumulativo con otros anticolinérgicos indicados por la enfermedad en sí.

El mirabegrón es un agonista del adrenorreceptor beta-3, y representa una nueva alternativa terapéutica para el SVH. El mirabegrón produce relajación del músculo liso detrusor y es eficaz para reducir la frecuencia miccional, la incontinencia y la nicturia, con baja toxicidad. Hasta la fecha no se han publicado estudios que hayan investigado la eficacia y la seguridad del mirabegrón para tratar el SVH en los pacientes con EP. En este estudio piloto, los autores evaluaron la factibilidad del tratamiento y el impacto de este sobre los síntomas urinarios, sobre la calidad de vida (QoL) y sobre la satisfacción del paciente, en un seguimiento a corto plazo.

Este estudio prospectivo, realizado en un único centro médico en Italia, fue aprobado por el comité local de ética. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EP, de acuerdo con los criterios de la *Parkinson Disease Society* (PDS), y con medicación (incluidos agonistas dopaminérgicos y levodopa) en dosis estables al inicio del tratamiento con mirabegrón. Los criterios de exclusión fueron DNU en presencia de agrandamiento prostático, prolapso urogenital grave con obstrucción

infravesical, y otras enfermedades del aparato urinario inferior. Se excluyeron también los pacientes con hipertensión inadecuadamente controlada, con hipotensión ortostática sintomática y con hipertensión supina sintomática.

El examen neurológico incluyó la evaluación de los síntomas motores mediante la escala Hoehn-Yahr (H&Y) y la *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS). El estado cognitivo se evaluó mediante la *Mini Mental State Examination* (MMSE) y la *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA).

Los pacientes fueron instruidos para llenar un registro diario de micciones diurnas y nocturnas, de episodios de urgencia urinaria y de frecuencia de IAUU en los 30 días previos al comienzo de la administración de mirabegrón. La interferencia de los síntomas con las actividades cotidianas fue estimada mediante una escala visual analógica numérica (EVA). El impacto de la incontinencia urinaria sobre la QoL fue evaluada por medio del cuestionario autoadministrado I-QoL, que mide el impacto físico, el psicológico y el social.

Se realizaron estudios urodinámicos para documentar la disfunción urinaria, para detectar la hiperactividad del detrusor y para excluir obstrucción infravesical. Los estudios urodinámicos incluyeron cistometrías, estudio de presión-flujo y electromiograma del esfínter uretral externo. Se midió la distensibilidad vesical, la capacidad vesical máxima, el volumen en el cual se registraba sensación de plenitud vesical, la presión máxima a la que ocurrían contracciones no inhibidas del detrusor y los episodios de incontinencia urinaria. En el estudio de presión-flujo se registró el flujo máximo, la presión del detrusor a flujo máximo y el volumen residual posmiccional.

Los pacientes recibieron mirabegrón oral (50 mg en una toma diaria), luego de haber suspendido la medicación para el SVH al menos por 2 meses, en el período inmediatamente previo al estudio. Las visitas de seguimiento se realizaron a los 3 meses y a los 6 meses. Los pacientes registraron su presión arterial, su frecuencia cardíaca y todo efecto adverso notado.

Las variables principales de resultado fueron: (a) la adhesión terapéutica a los 3 meses y a los 6 meses; (b) el cambio en el número de micciones/día, en el número de episodios de urgencias miccionales y en el número diario de episodios de IAUU, desde el inicio del tratamiento; (c) la comparación de estos cambios entre respondedores y no respondedores, y (d) la incidencia de efectos colaterales. Las variables secundarias de resultado fueron la mejoría en los índices de QoL y el cambio en los puntajes EVA.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para las características demográficas y clínicas. Las variables continuas se informaron como medias  $\pm$  desviaciones estándar (DE). La prueba de la *t* de Student y la prueba de la *U* de Mann-Whitney se usaron para comparar las variables de resultado. Las asociaciones lineales entre las variables fueron estimadas por la correlación de Spearman, por la prueba de Wilcoxon y por la prueba de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística se fijó en  $p < 0.05$ .

Se incorporó al estudio un total de 30 pacientes (19 mujeres, 11 hombres). La edad (media  $\pm$  DE) fue de  $72.4 \pm 9.8$  años. La duración de la enfermedad fue de  $8.2 \pm 4.2$  años. Todos los pacientes presentaban antecedentes de ser refractarios al menos a 2 antimuscarínicos. Veinticuatro pacientes completaron el estudio. La evaluación neurológica mostró deterioro leve, con alteración cognitiva ligera. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Todos los pacientes referían al menos una enfermedad concurrente adecuadamente tratada.

Se detectó IAUU en el 93.3% de los pacientes (28/30) y urgencia urinaria en todos los participantes. El 90% de los pacientes (27/30) informó nicturia, y el 83.3% (25/30), aumento de la frecuencia urinaria diurna. Cinco participantes presentaron disuria leve. Se detectó hiperactividad del detrusor, capacidad vesical máxima reducida y alta presión del detrusor durante el llenado vesical en todos los casos.

El puntaje I-QoL basal fue  $39 \pm 28.4$ . A los 3 meses de seguimiento, el 23.3% de los pacientes logró continencia urinaria completa. En 24 individuos se observó disminución de la urgencia urinaria y de los episodios de IAUU ( $p < 0.001$ ). Las frecuencias urinarias diurna y nocturna mejoraron también significativamente ( $p < 0.001$ ). El I-QoL mejoró significativamente ( $p = 0.01$ ), lo mismo que la escala EVA ( $p < 0.001$ ). Seis pacientes suspendieron el tratamiento (4 por no percibir resultados, y 2 por el costo del medicamento).

No se detectaron diferencias significativas en el flujo máximo y en el volumen residual posmiccional, antes del mirabegrón y después de él. Los resultados favorables persistieron en el control de los 6 meses en todos los pacientes.

No se detectaron efectos adversos graves, y ningún paciente abandonó la medicación por la aparición de efectos adversos.

Los síntomas urinarios inferiores forman parte de los síntomas no motores más comúnmente informados por los pacientes con EP. El SVH es la causa más frecuente de estos síntomas, que se asocian con mala calidad de vida, mayor riesgo de caídas y aumento en la prevalencia de internaciones.

Los antimuscarínicos son los fármacos más frecuentemente utilizados para el tratamiento del SVH en los adultos mayores, con EP o sin ella. Los efectos adversos limitan la efectividad de los antimuscarínicos y llevan con frecuencia a la suspensión del tratamiento. La terapia con mirabegrón oral y la inyección intradetrusor de toxina botulínica constituyen nuevas alternativas terapéuticas.

En este estudio piloto, los autores mostraron que el mirabegrón, un agonista del receptor beta-3 que induce relajación del detrusor, fue efectivo para reducir los síntomas urinarios en pacientes con EP y con SVH refractario al tratamiento convencional con antimuscarínicos. El tratamiento mejoró también varios aspectos de la calidad de vida. Si bien existen estudios sobre la efectividad del mirabegrón en pacientes neurológicos (lesiones medulares, esclerosis múltiple,

vejiga neurogénica por mielomeningocele, entre otros), los autores indican que este es el primer estudio sistemático en sujetos con EP.

El beneficio terapéutico de la administración de 50 mg diarios de mirabegrón se observó rápidamente, y se mantuvo hasta el final del período de seguimiento, sin efectos adversos significativos. El grado de satisfacción de los pacientes, medido por la escala EVA y por el puntaje I-QoL, aumentó significativamente. La mayoría de los pacientes (24/30) presentaron mejoría significativa de sus síntomas urinarios. Solo 4 participantes discontinuaron el tratamiento debido a la ausencia de efecto a los 3 meses. Estos pacientes se diferenciaban del resto por la duración más prolongada de la EP.

Para los autores, los resultados del estudio son relevantes, especialmente en los pacientes con DNUI por EP, en quienes los anticolinérgicos utilizados para el tratamiento de los síntomas urinarios suman sus efectos indeseables a la disfunción colinérgica propia de la enfermedad y a los efectos de los anticolinérgicos utilizados para la EP. Muchos estudios han señalado que la sumatoria de efectos anticolinérgicos incrementa el riesgo de caídas, las fracturas, el delirio y los trastornos cognitivos en la población anciana. La eficacia del mirabegrón parece ser similar a la de los antimuscarínicos, con menos efectos adversos.

Una potencial complicación del mirabegrón es el aumento de variabilidad de la presión arterial, manifestada como hipotensión ortostática o como hipertensión supina. De hecho, esta última es el efecto adverso más frecuentemente informado (0.4% a 10%) con el uso del mirabegrón, aunque en muchos de los casos descritos la magnitud de la variación tensional fue modesta ( $< 1$  mmHg) y reversible luego de la suspensión del tratamiento. Por otro lado, la hipertensión supina puede estar presente en los pacientes con EP con disautonomía avanzada y con fallo autonómico crónico. El estudio exhaustivo de estos efectos de baja magnitud requiere la monitorización ambulatoria de 24 horas de la presión arterial.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, la ausencia de un grupo placebo reduce la validez metodológica, aunque se trató de un ensayo preliminar donde cada paciente actuó como su propio control. Otras limitaciones mencionadas son la corta duración del seguimiento y el número escaso de pacientes incluidos.

En conclusión, en este estudio piloto se demostró la efectividad del tratamiento con mirabegrón para el control de los síntomas urinarios en pacientes con EP y con SVH refractario al tratamiento con fármacos convencionales, especialmente con antimuscarínicos. La ausencia de efectos adversos constituye una ventaja significativa de este tratamiento para los pacientes con EP y con síntomas de disfunción urinaria baja.



## 9 - La Influencia del Dolor en la Litotricia Extracorpórea por Ondas de Choque

Bovelander E, Werltings S, Roshani H y colaboradores

Current Urology 12(2):81-87, Mar 2019

La litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC) es el tratamiento de primera elección para los cálculos renales y uretrales de menos de 20 mm de diámetro. A pesar de que no requiere anestesia general, la LEOC es considerada un procedimiento doloroso. La eficacia de la LEOC dependería de la eficacia del litotriptor, los factores de cálculos, los hábitos paciente y la competencia del operador. El dolor parece afectar el resultado de la LEOC.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la correlación entre la percepción del dolor durante el tratamiento, así como de otros potenciales factores de riesgo predictivo y la tasa libre de cálculos después de la LEOC.

El presente estudio fue realizado en Holanda e incluyó pacientes diagnosticados con urolitiasis y sometidos a LEOC entre 2011 y 2015. Todos los participantes eran mayores de edad y tenían un cálculo solitario ubicado en el riñón o el uréter. Se recopilaron los datos referidos a las características del paciente, la presentación urológica, las características del cálculo y los parámetros del tratamiento. El uso de tamsulosina se definió como el uso de 0.4 mg una vez al día al momento de la LEOC, o durante varios días previos al primer seguimiento. El criterio principal de valoración del presente estudio fue la tasa de eficacia sobre la base de si el paciente estaba completamente libre de cálculos o con fragmentos menores de 4 mm. La tasa de eficacia fue evaluada 4 meses después de la LEOC.

También se evaluó la tasa de complicaciones debido a la LEOC, utilizando la clasificación de Clavien-Dindo. La LEOC fue realizada con un litotriptor de onda de choque piezoeléctrico de tercera generación. Todos los participantes recibieron 1 g de paracetamol oral y 100 mg de diclofenac por recto media hora antes del procedimiento. El cálculo fue localizado mediante fluoroscopia o ultrasonido. El objetivo era administrar 3000 choques a los cálculos renales y 4000 choques a los cálculos uretrales, con una frecuencia de 2 Hz. El nivel de intensidad se fue incrementando de manera gradual sobre la base de la tolerancia al dolor de los pacientes. A los participantes se les pidió que indicaran el grado de dolor en una escala de 0 a 10 varias veces durante la LEOC. Se consideró aceptable un puntaje de dolor inferior a 4. El estado del cálculo fue analizado mediante imagenología, 3 semanas después del tratamiento.

El presente estudio analizó un total de 476 pacientes con urolitiasis. El promedio de edad fue 52 años, y el 72.9% de los participantes fueron hombres. Para los cálculos renales se aplicó un promedio de 3000 ondas de choque con un promedio de nivel de intensidad de 12.9, mientras que los cálculos uretrales se trataron con un promedio de 3500 ondas de choque y un promedio de nivel de intensidad de 13.9. El nivel de intensidad se correlacionó de manera inversa con los puntajes de dolor (correlación de Pearson:  $-0.423$ ,  $p < 0.001$ ). El promedio del puntaje del dolor fue 5. El 0.4% de los pacientes no experimentó dolor, el 21.8% dolor leve, el

47.1% dolor moderado y el 30.7%, dolor grave. Entre los pacientes menores de 60 años el puntaje del dolor fue significativamente mayor (5.4 contra 4.7,  $p = 0.001$ ). No hubo diferencias significativas en el puntaje del dolor entre los pacientes que usaron opiáceos adicionales y aquellos que no los usaron (4.96 contra 5.20,  $p = 0.432$ ). Tampoco hubo diferencias importantes entre los puntajes para los cálculos renales y los uretrales (5.4 contra 5.1,  $p = 0.113$ ). La tasa de eficacia para la primera LEOC fue del 35.1%, mientras que en los pacientes que recibieron una segunda o tercer sesión de LEOC la tasa de eficacia fue del 43.9%, con un promedio de 1.37 sesiones. A los 6 meses, la mayoría de los pacientes (93.4%) fueron sometidos nuevamente a LEOC. No se observó una correlación significativa entre el puntaje del dolor y la eficacia de la LEOC ( $p = 0.135$ ).

El sexo, la localización y el tamaño del cálculo, la hidronefrosis y el uso de tamsulosina fueron identificados como potenciales factores predictivos. Se observó que el sexo, la localización y el tamaño del cálculo influyeron de manera independiente sobre la eficacia de la LEOC. Después de esta intervención, el 24.2% de los participantes requirió una operación adicional ya que el cálculo permanecía. El 12.4% de los pacientes informo complicaciones que, en su mayoría, fueron leves y no requirieron intervención. Durante la LEOC los pacientes experimentan dolor. El uso de analgésicos dosificados de manera correcta permitiría no solo que el paciente esté cómodo durante la LEOC, sino que, además, mejoraría los resultados de este procedimiento. El tratamiento adecuado del dolor durante la LEOC aumentaría la tasa de eficacia ya que reduciría los movimientos involuntarios del paciente y permitiría mejorar el enfoque del cálculo. La eficacia de la LEOC depende de varios factores. El tamaño del cálculo se correlacionaría de manera inversa con tasas de eficacia mayores. Los cálculos de densidad alta y los cálculos renales ubicados en el polo inferior se asocian con peores resultados. El uso de alfa bloqueantes para mejorar las tasas de eliminación todavía es controvertido. Hay diferentes tipos de generadores de ondas de choque, cada uno de los cuales tendría distintas tasas de eficacia y complicaciones. En la bibliografía se observan discrepancias importantes en las tasas de eficacia de la LEOC. Según un estudio, el movimiento del cálculo durante la LEOC parece reducir las tasas de fragmentación.

Unos autores concluyeron que la tasa de fragmentación sería significativamente mayor en pacientes con valores en una escala analógica visual inferiores a 3, en comparación con los individuos que necesitan analgesia adicional. Según una investigación, la tasa libre de cálculos sería significativamente mayor en pacientes tratados con anestesia general, en comparación con aquellos que reciben sedación intravenosa utilizando un litotriptor de segunda generación. A diferencia de diversos estudios, los hallazgos del presente trabajo parecen indicar que el resultado de la LEOC no estaría afectado por el dolor durante el tratamiento. Los autores del presente estudio hacen notar que el dolor es una sensación subjetiva y multifactorial, y está influenciado por diversos factores;

por lo tanto, es difícil evaluar la percepción de este síntoma. En el presente estudio, el 62.6% de los pacientes no habría requerido intervención adicional dentro de los 6 meses posteriores a la LEOC.

Además, solo el 24.2% de los participantes necesitó una intervención adicional, lo que sugiere que la LEOC sería una opción viable para prevenir procedimientos quirúrgicos. El sexo masculino, la localización y el tamaño del cálculo parecerían ser factores predictivos de eficacia de la LEOC. El valor predictivo del sexo masculino podría ser un hallazgo incidental, ya que no se encontró en otros trabajos. El tamaño del cálculo estaría asociado de manera inversa con la eficacia del tratamiento. El tratamiento de los cálculos renales ubicados en polo inferior con LEOC tendría una tasa de eficacia inferior a la de aquellos ubicados en el polo superior.

El dolor que habrían experimentado los pacientes incluidos en el presente estudio indicaría que el protocolo de prevención del dolor utilizado actualmente no sería suficiente y debería ser revisado. El uso de analgesia adicional podría aumentar el confort del paciente durante la LEOC. Asimismo, la ansiedad tendría un papel importante en la percepción del dolor, lo que podría mitigarse mediante información y sedación.

Contrariamente a lo que se supone, los autores del presente estudio concluyeron que la percepción alta de dolor no parecería estar asociada con el efecto de la LEOC. Sin embargo, se observó que los puntajes de dolor durante las sesiones de LEOC continúan siendo elevados. Se recomienda analgesia adicional para mejorar el confort del paciente durante la LEOC.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/161034](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/161034)

## 10 - Función Renal luego de la Nefrectomía Parcial y la Nefrectomía Radical: Nuevos Modelos de Predicción

Bhindi B, Lohse C, Houston Thompson R y colaboradores

*European Urology* 75(5):766-772, May 2019

El riesgo oncológico, la preservación de la función renal, las posibles complicaciones de la cirugía y la morbilidad son factores que se deben tener en cuenta cuando se considera el tratamiento quirúrgico de las masas renales localizadas. Respecto de la nefrectomía parcial (NP), la nefrectomía radical (NR) no ofrece ventajas en términos de la supervivencia asociada con cáncer; asimismo, la NP se asocia con mejor función renal y, por ende, reduciría las consecuencias cardiovasculares de la insuficiencia renal crónica a largo plazo. Por estos motivos, las guías vigentes recomiendan la NP, siempre que sea posible, en los pacientes con tumores en estadio cT1. Sin embargo, los abordajes destinados a la preservación de nefronas se acompañan de riesgo aumentado de complicaciones perquirúrgicas, en el caso de los tumores de mayor complejidad. Las consecuencias oncológicas de los márgenes quirúrgicos positivos también merecen atención especial.

La estratificación del riesgo oncológico antes de la cirugía, por medio de la estimación del riesgo de histología desfavorable, el potencial metastásico y el riesgo de complicaciones, ha sido bien establecida. Sin embargo, solo pocos estudios analizaron la función renal a corto plazo, luego de la NP y la NR, y en ninguna investigación se estudió la funcionalidad renal a largo plazo. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue crear escalas prequirúrgicas de predicción de la función renal a corto y largo plazo, en pacientes sometidos a NP y NR.

A partir del *Nephrectomy Registry* de la institución se identificaron 1234 pacientes tratados con NR y 2075 enfermos sometidos a NP por presentar una única masa renal unilateral, entre 1997 y 2014; los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por 24 cirujanos. Se excluyeron a los pacientes con metástasis a distancia, linfadenopatías o trombosis venosa tumoral en los estudios por imágenes, como también los sujetos con índice estimado de filtración glomerular (IFG)  $< 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , entre otros criterios de exclusión. Los enfermos fueron controlados a los 3 meses de la cirugía, con valoración de la función renal y estudios por imágenes.

Los factores predictivos de la función renal, considerados de antemano, fueron la edad, el sexo, la etnia, la presencia de riñón único (para los enfermos sometidos a NP), el tabaquismo, el estado general según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), la presencia de diabetes o hipertensión arterial, el índice de masa corporal, el IFG previo a la cirugía, la presencia y gravedad de la proteinuria antes de la intervención, el tamaño del tumor y el tipo de cirugía.

El criterio principal de valoración fue el IFG, calculado con la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, más allá de los 30 días posteriores a la intervención. La insuficiencia renal precoz, en el transcurso de los 30 días que siguieron a la cirugía (IFG  $< 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), fue el criterio secundario de valoración. La capacidad predictiva se determinó con modelos de regresión y el área bajo la curva (ABC). Mediante modelos jerárquicos lineales generalizados de efectos mixtos (MLG) se evaluó la evolución de la función renal a largo plazo. Se generaron modelos de variables múltiples con intercepciones aleatorias y pendientes; el modelo más apto se identificó con cocientes de verosimilitudes. La capacidad de predicción se determinó con el  $R^2_{MLG}$ , un índice que representa la proporción de la variabilidad atribuible a los efectos fijos y aleatorios; con puntajes de 0.0 a 1.0, los valores más altos indican mayor capacidad predictiva.

Se dispuso de datos para este análisis en 1152 pacientes (93%) sometidos a NR y 1920 enfermos en quienes (93%) se realizó NP. La edad promedio fue de 63 años, el IFG promedio antes de la intervención fue de  $66 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , y el tamaño promedio del tumor fue de 7.2 cm para los pacientes sometidos a NR; los valores correspondientes en los pacientes sometidos a NP fueron de 60 años,  $72 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  y 3.5 cm, en el mismo orden. En 109 enfermos (6%), la NP se realizó por la presencia de riñón único. El número promedio de determinaciones del IFG luego de la cirugía fue de 11.5,

luego de 61 meses de seguimiento en promedio en el grupo de NR, y de 9.7 y 57 meses de observación en el grupo de NP, con 13 206 y 18 652 observaciones para el análisis en los grupos de NR y NP, respectivamente.

El factor individual que mejor predijo la función renal a largo plazo, en cualquier momento de valoración más allá de los 30 días posteriores a la cirugía, fue el IFG antes de la intervención, con valores de  $R^2_{MLG}$  marginal de 0.304 y de 0.550 para los grupos de NR y NP, respectivamente.

En los modelos de variables múltiples para la predicción del IFG a largo plazo luego de la NR, la edad avanzada, la presencia de diabetes, el IFG más bajo antes de la cirugía, la proteinuria más importante antes de la intervención y el menor tamaño tumoral se asociaron con peor función renal a largo plazo. Se comprobó una interacción significativa entre la edad y el tiempo desde la cirugía: la declinación del IFG fue más importante en los pacientes de mayor edad. En este modelo, los valores de  $R^2_{MLG}$  marginal y condicional fueron de 0.41 y 0.83, en ese orden.

En los modelos de variables múltiples para la predicción del IFG a largo plazo luego de la NP, la edad avanzada, la presencia de riñón único, la hipertensión arterial, el IFG más bajo antes de la cirugía, la proteinuria más importante antes de la intervención y la cirugía a cielo abierto fueron factores predictivos de peor función renal a largo plazo. Se comprobó una interacción significativa entre el tiempo desde la cirugía y la edad, la diabetes, el IFG antes de la cirugía y la proteinuria antes de la intervención. La declinación del IFG en el transcurso del tiempo fue más importante en los pacientes de edad avanzada o con diabetes, y en aquellos con IFG más alto antes de la cirugía y proteinuria más importante antes de la intervención. Este modelo tuvo valores de  $R^2_{MLG}$  marginal y condicional de 0.62 y 0.85, respectivamente. Se dispuso de datos para este análisis para 1185 (96%) pacientes en el grupo de NR y para 1919 enfermos (92%) en el grupo de NP. El 1% ( $n = 16$ ) y 2% ( $n = 30$ ) de los enfermos de estos grupos, respectivamente, presentaron insuficiencia renal precoz. En los análisis de variables únicas, el estado general ECOG  $\geq 1$ , la diabetes, la hipertensión arterial y la proteinuria importante antes de la cirugía se asociaron con riesgo más alto de insuficiencia renal precoz después de la NR, en tanto que el IFG más alto antes de la cirugía y el sexo masculino se vincularon con menor riesgo de insuficiencia renal temprana, después de la intervención.

La edad avanzada, la etnia negra y afroamericana, el estado ECOG  $\geq 1$ , la diabetes, la hipertensión arterial, el mayor tamaño tumoral y la proteinuria grave antes de la cirugía se asociaron con mayor riesgo de insuficiencia renal temprana, después de la NP. Por el contrario, el IFG más alto antes de la intervención y los abordajes mínimamente invasivos predijeron menor riesgo de insuficiencia renal en el período posquirúrgico precoz.

El IFG antes de la cirugía fue el factor que mejor predijo la insuficiencia renal precoz después de la NR (ABC = 0.93) y de la NP (ABC = 0.89).

Se crearon instrumentos para la predicción de la aparición de insuficiencia renal a largo plazo y del riesgo de insuficiencia renal posquirúrgica precoz, luego de la

NR y la NP. El estudio presentó diversas ventajas; por ejemplo, se dispuso de más de 30 000 determinaciones de IFG para 3000 pacientes, de modo que fue posible conocer la evolución en el tiempo de la función renal para cada enfermo. Por otra parte, las cohortes de NP y NR se analizaron por separado y, por lo tanto, se pudo conocer la influencia de los factores prequirúrgicos sobre la evolución posterior a cada tipo de cirugía. Además, las características oncológicas, la complejidad anatómica de los tumores y el riesgo de complicaciones perioperatorias son factores que deben ser tenidos en cuenta.

Los factores prequirúrgicos individuales afectan, de manera compleja, la evolución posquirúrgica. Por ejemplo, en el modelo para la NR no se observaron interacciones entre la diabetes y el tiempo, de modo que este factor es igualmente aplicable para la observación a 31 días como a 5 años. Este fenómeno obedecería a que la eliminación de nefronas sanas ejerce un efecto predominante sobre el IFG en estos pacientes, con reserva reducida de la función renal. El deterioro de la función renal se observa precozmente luego de la intervención, y también con posterioridad en el transcurso del seguimiento. En cambio, luego de la NP, el IFG no se ve afectado significativamente por la diabetes en el corto plazo, por la menor pérdida de nefronas. No obstante, se observa una declinación progresiva del IFG en el transcurso del tiempo (a juzgar por la interacción entre la diabetes y el tiempo), posiblemente como consecuencia de la nefropatía diabética. En este contexto, la cirugía destinada a la preservación de nefronas no es suficiente y se debe optimizar el control de la enfermedad, luego de la cirugía.

Asimismo, el tamaño del tumor afectó, de manera diferente, la evolución posterior a la NR y la NP. Luego de la NP, los tumores de gran tamaño se asociaron con peor IFG, tal vez por la mayor pérdida de nefronas en las zonas de los márgenes y por el tiempo de isquemia. Por el contrario, después de la NR, los tumores grandes se asociaron con mejor IFG posquirúrgico, posiblemente como consecuencia de la remoción de menos nefronas sanas, en comparación con los tumores pequeños.

La realización del estudio en un único centro de alta complejidad fue una limitación del estudio y los resultados deberán ser validados en trabajos futuros. Tampoco se dispuso de información sobre la complejidad de los tumores y se desconoce si el abordaje quirúrgico es, en parte, un indicador indirecto de la complejidad tumoral. Otra limitación fue la falta de información acerca de la proteinuria prequirúrgica en alrededor del 30% de los casos; cabe destacar, sin embargo, que se obtuvieron resultados semejantes en el subgrupo de pacientes con información completa y en la totalidad de la cohorte.

En el presente estudio se crearon modelos para la predicción del riesgo de insuficiencia renal precoz y a largo plazo, luego de la NR y la NP. Aunque los hallazgos deberán ser validados, por el momento podrían ser de ayuda para el asesoramiento de los enfermos y para la decisión del mejor abordaje quirúrgico en cada paciente.



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 9 (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 consecuencias puede traer la intoxicación por vitamina D?	A) Hipercalcemia e hiper calciuria. B) Trastornos del tracto gastrointestinal. C) Calcificación de los tejidos blandos. D) Muerte. E) Todas las respuestas anteriores son correctas.
2	¿Qué técnica permite que muestras de espermatozoides de baja calidad sean adecuadas para la reproducción asistida?	A) La centrifugación. B) La filtración. C) La incubación en la prueba de yema <i>buffer</i> . D) La incubación en pentoxifilina. E) Todas las respuestas anteriores son correctas.
3	¿Cuál de las siguientes discrepancias se observó entre lo esperado por los residentes de urología frente a lo señalado por los urólogos en ejercicio?	A) Los residentes esperaban disponer de más tiempo para dedicarlo a actividades personales. B) Los residentes esperaban ganar más dinero del que informaron los especialistas. C) Los residentes esperaban tener mayor cantidad de guardias nocturnas por semana. D) Los residentes esperaban tener mayor carga de trabajo hospitalario. E) Ninguna es correcta.
4	Señale el enunciado correcto para los inmunostimulantes en pacientes con infecciones recurrentes del tracto urinario:	A) Las vacunas parecen reducir la tasa de recurrencia. B) Las vacunas no reducen la tasa de recurrencia. C) Las vacunas se asocian con importantes efectos adversos. D) Las vacunas solo serían útiles en los pacientes con anomalías congénitas del tracto urinario. E) Las vacunas solo serían útiles en varones.
5	Según datos de un estudio, ¿cuál de los siguientes parámetros aumenta con el consumo de limonada dietética?	A) Oxalato en sangre. B) Fosfato en sangre. C) pH en sangre. D) Citrato en orina. E) Todas las anteriores son correctas.
6	¿Cuál de las siguientes pruebas sigue siendo la más útil en el ámbito de la medicina reproductiva, a pesar de no ser, por sí misma, diagnóstica de infertilidad masculina?	A) Pruebas de fragmentación del ADN espermático. B) Ensayo de hemizona. C) Análisis de semen. D) Prueba de penetración del espermatozoide en óvulo de hámster. E) Ninguna de las anteriores.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Según un estudio, la intoxicación por vitamina D puede provocar hiper calcemia, hiper calciuria, trastornos del tracto gastrointestinal, calcificación de los tejidos blandos y muerte.	E
2	Todas las respuestas anteriores son correctas.	La centrifugación, la filtración y la incubación en la prueba de yema <i>buffer</i> o pentoxifilina son técnicas que permiten que muestras de semen de baja calidad puedan ser adecuadas para las tecnologías de reproducción asistida.	E
3	Los residentes esperaban disponer de mayor tiempo para dedicarlo a actividades personales.	Los residentes que participaron en el estudio esperaban poder disponer de más cantidad de horas para actividades personales y pasatiempos de lo que informaron los urólogos en ejercicio; la sobre estimación, por parte de los residentes, del tiempo disponible para actividades personales podría representar una fuente de frustración y, eventualmente, contribuir al burnout.	A
4	Las vacunas parecen reducir la tasa de recurrencia.	Si bien la utilización de inmunostimulantes podría reducir las recurrencias en pacientes con infecciones del tracto urinario, se requieren más investigaciones de buen diseño para recomendar el uso rutinario de vacunas en estos enfermos.	A
5	Citrato en orina.	Un estudio demostró que el consumo de limonada dietética aumenta la concentración urinaria de citrato, el cual disminuye la sobresaturación de oxalato y fosfato de calcio, y reduce así el riesgo de formación de cálculos urinarios.	D
6	Análisis de semen.	A pesar de no servir como método diagnóstico definitivo de infertilidad masculina, los datos aportados por el análisis básico de semen son de utilidad clínica indiscutible, pues pueden orientar tanto hacia las posibles causas de los problemas de fertilidad como a su tratamiento.	C

**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](http://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](http://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 propanolol, 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, propanolol, 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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  $\alpha_1$  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](http://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 detención urinaria aguda (0,3%; poco común) es la reacción farmacológica adversa más grave que se ha observado durante el tratamiento con **VESOMNI®** en estudios clínicos. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2018

Un enfoque  
diferente para la  
Vejiga Hiperactiva



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

El primer y único agonista  $\beta_3$  adrenérgico  
aprobado por EMA y FDA<sup>(\*)</sup>

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

PRESENTACIONES  
25 / 50 mg

Por 30 comprimidos  
de liberación  
prolongada

ÚNICO<sup>\*</sup>  
en Argentina



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



MPN

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<sup>®</sup> se encuentra adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

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

(\*) Al mes de Noviembre 2019

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



- Reduce los síntomas de urgencia y frecuencia medidos por TUFs<sup>1</sup>
- Mejora significativamente el IPSS comparado con placebo<sup>1</sup>
- Buena tolerabilidad y baja tasa de abandono<sup>1, 2</sup>
- Incidencia de RUA similar a placebo<sup>1</sup>
- Mejora el sueño y la calidad de vida<sup>1</sup>
- Cómoda posología: 1 comprimido por día<sup>3</sup>
- Presentación: por 30 comprimidos de liberación prolongada



Siguiendo pautas internacionales, VESOMNI® se encuentran 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 a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) ó al (011) 48589000 - interno 229 - 0800-220-2273 (CARE)

**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;84(6):1003-12. 2. Drake MJ et al; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol; 2015 Feb;67(2):262-70. 3. Prospecto Vesomni Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Ene-2018 STUI: Síntomas de Tracto Urinario Inferior / HPB: Hiperplasia Prostática Benigna / TUFs: Score Total de Urgencia y Frecuencia / IPSS: Score Internacional de Síntomas Prostáticos / RUA: Retención Urinaria Aguda.



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