

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 - Orquitis secundaria a paperas y anticuerpos antiesperma
Svetoslav Kalaydjiev, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Tratamiento de los Síntomas Relacionados con Catéteres Ureterales; Mirabegron frente a la Combinación de Tamsulosina/Solifenacina: Estudio Controlado y Aleatorizado
Sahin A, Yildirim C, Yuksek O, Urkmez A
Archivos Españoles de Urología 73(1):54-59, Ene 2020 8

2 - Testosterona, Tratamiento con Testosterona y Cáncer de Próstata
Yassin A, AlRumaihi K, Al Ansari A y col.
Aging Male 22(4):219-227, Dic 2019 9

3 - Aprovechar el Potencial Total de la Genética Reproductiva y la Epigenética para la Infertilidad Masculina en la Era de los *Big Data*
Patel D, Jenkins T, Hotaling J y col.
Fertility and Sterility 113(3):478-488, Mar 2020 11

4 - Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad del Mirabegron en Pacientes Mayores de 65 Años con Vejiga Hiperactiva con Pérdida de Orina: Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego, Controlado con Placebo y en Fase IV (PILLAR)
Wagg A, Staskin D, Schermer C y col.
European Urology 77(2):211-220, Feb 2020 14

5 - El Papel de la Prueba del Virus del Papiloma Humano en Varones: Primera Revisión Exhaustiva de la Bibliografía
Vives A, Cosentino M, Palou J
Actas Urológicas Españolas 44(2):86-93, Mar 2020 15

6 - El Paciente Pediátrico y la Fertilidad Futura: Optimización de los Desenlaces a Largo Plazo de la Salud Reproductiva Masculina
Nassau D, Chu K, Ramasamy R y col.
Fertility and Sterility 113(3):489-499, Mar 2020 17

7 - Agentes Novedosos para el Tratamiento del Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico: Guía Práctica para Urólogos
Thangasamy I, Kwan E, Murphy D y col.
BJU International 125(3):342-345, Mar 2020 19

Novedades seleccionadas

8 - Estudio Comparativo entre Mirabegron y Solifenacina en Mujeres con Vejiga Hiperactiva luego de la Cirugía para Incontinencia Urinaria por Estrés
Özkidik M, Coskun A, Hamidi N y col.
International Brazilian Journal of Urology 45(4):782-789, Jul-Ago 2019 21

9 - Abiraterona y Enzalutamida en el Cáncer de Próstata Metastásico
Thiery-Vuillemin A, Poulsen M, Reid A y col.
European Urology 77(3):380-387, Mar 2020 22

10 - Tratamiento Conservador del Cáncer de Próstata
Chandrasekar T, Herrera-Caceres J, Klotz L
Archivos Españoles de Urología 72(2):157-166, Mar 2019 24

11 - Nuevas Técnicas de Evaluación en Oncología Urológica
Rodríguez Cabello M, Sanz Migueláñez J, Platas Sancho A y col.
Archivos Españoles de Urología 73(1):1-10, Ene 2020 25

Más novedades seleccionadas 26-28

Contacto directo 29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 30

Gador en Urología

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



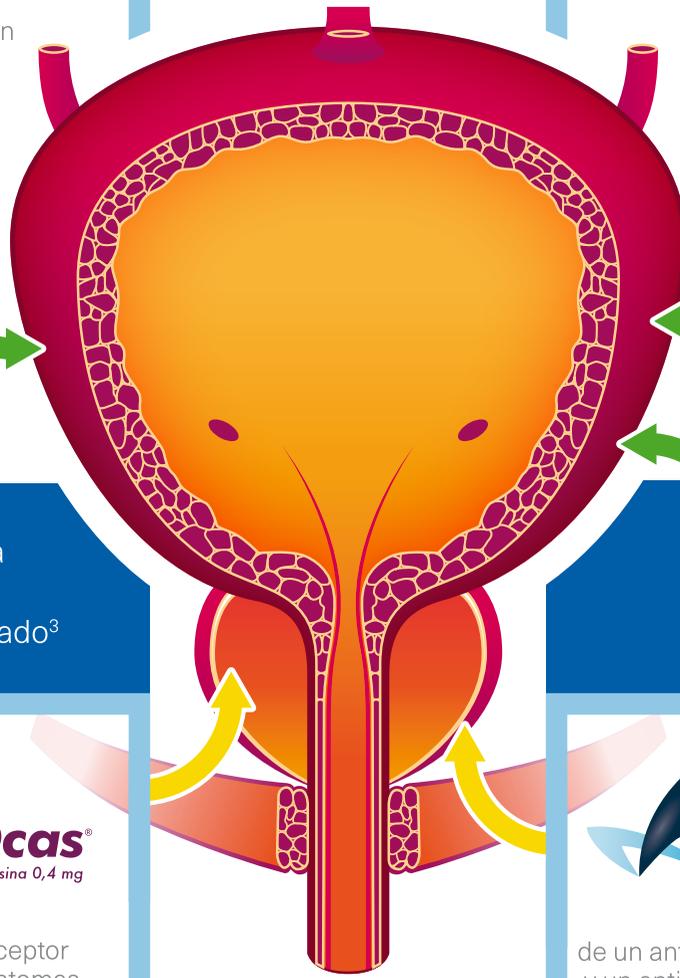
Es un antimuscarínico que inhibe la señalización en la vejiga asociada a la urgencia y a la incontinencia.¹



Dos terapias disponibles para síntomas vesicales o de almacenamiento.



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



Monoterapia efectiva para síntomas prostáticos o de vaciado³



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



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



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



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

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

3. Prospecto OMNIC OCAS®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT May-2019. 4. Prospecto VESOMNI®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Jun-2019.

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

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

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

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



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

Comité de expertos

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

Corresponsales

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

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

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

Fuentes científicas

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

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

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

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

A - Orquitis secundaria a paperas y anticuerpos antiesperma *Orchitis secondary to mumps and anti-sperm antibodies*

Svetoslav Kalaydjiev

MD, PhD, Department of Biology, Medical University of Sofia, Bulgaria

Abstract

Although it is generally accepted that mumps orchitis can contribute to the production of anti-sperm antibodies, this link has never been clearly established. The elucidation of this issue is important both for understanding the mechanisms leading to infertility after mumps orchitis, as well as for clarification of the unresolved question concerning the origin of "natural" sperm antibodies sometimes encountered in fertile individuals. Few retrospective studies have addressed this issue but provided mostly inconclusive and sometimes controversial data. In a recent investigation, by the means of 4 different detection techniques, we compared the levels of serum sperm antibodies upon diagnosis of mumps orchitis and at different time points afterwards, to assess the possibility for sperm antibody production after this disease. We were not able to establish an increase in the sperm antibody incidence (based on clinically relevant values) after the disease, nor elevated median sperm antibody levels. These results indicate that mumps orchitis does not contribute to the production of serum sperm antibodies.

Keywords: mumps orchitis, infertility, anti-sperm antibodies

Resumen

Aunque se acepta en general que la orquitis secundaria a una complicación de las paperas puede favorecer la producción de anticuerpos antiesperma, esta asociación nunca ha sido claramente establecida. Es importante aclarar este punto tanto para la comprensión de los mecanismos que generan la infertilidad posterior a la parotiditis, como para la identificación todavía no resuelta del origen de los anticuerpos antiesperma "naturales" que pueden hallarse en individuos fértiles. En pocos estudios retrospectivos se ha tratado este aspecto, pero la mayoría de las veces proporcionaron elementos no concluyentes y, a menudo, contradictorios. En una investigación, a través de las medias de 4 técnicas de detección diferentes, se compararon los niveles de anticuerpos séricos antiesperma a partir del momento del diagnóstico de orquitis por paperas y en varias ocasiones, durante la evolución de la enfermedad, para evaluar la producción de anticuerpos antiesperma una vez desencadenada la infección con su complicación testicular. No conseguimos establecer un incremento en la incidencia del fenómeno buscado (basado sobre valores clínicamente importantes), ni la elevación de los niveles medios de anticuerpo antiesperma. Estos resultados indican que la orquitis urliana no se relaciona con la producción de dichos anticuerpos.

Palabras clave: orquitis por paperas, infertilidad, anticuerpos antiesperma

La asociación hipotética entre anticuerpos contra los espermatozoides (anticuerpos antiesperma) y la inflamación de los testículos provocada por el virus de la parotiditis (orquitis urliana) plantea dos interrogantes principales: primero, ¿la orquitis secundaria a parotiditis viral produce el desarrollo de anticuerpos antiesperma, que pueden afectar la fertilidad en los hombres? Segundo, ¿la orquitis secundaria a parotiditis viral aporta anticuerpos al conjunto global de anticuerpos "naturales" antiesperma? Las respuestas a la primera pregunta pueden ser fundamentales para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que pueden llevar a la infertilidad después de las orquitis secundarias a paperas. La segunda pregunta es de regular importancia, y ofrece respuestas capaces de descifrar el origen no resuelto de los anticuerpos antiesperma naturales. Ambas preguntas son debatidas aquí, a la luz de los datos disponibles.

Orquitis urliana, anticuerpos antiesperma e infertilidad

La orquitis secundaria a paperas es considerada la complicación más evidente de las paperas, frecuente causa de infertilidad. Los exámenes patológicos basados en biopsias testiculares de pacientes con orquitis por parotiditis epidémica han revelado grados variables de daño permanente de los túbulos seminíferos, con edema, exudado linfocítico perivascular e infiltración difusa de tejido intersticial con hemorragia focal, especialmente en los casos agudos.¹ Un estudio que empleó un modelo de rata con orquitis provocada por el virus Sendai (relacionado con el virus de la parotiditis) reveló un reclutamiento rápido de leucocitos en los testículos.² De manera independiente, los mecanismos exactos del compromiso de la fertilidad no han sido totalmente comprendidos, sobre todo la participación de los anticuerpos contra los esper-

matozoides. Se acepta, en general, que los anticuerpos contra el esperma pueden ser un factor que afecta negativamente la fertilidad luego de una orquitis debida a una complicación por este virus.³⁻⁵ Se han propuesto varias hipótesis sobre los mecanismos responsables para este cuadro: ruptura de la barrera hematotesticular seguida de filtración del esperma y sensibilización inmunológica a los antígenos espermáticos; comportamiento como hapteno del virus de las paperas, lo cual induce producción de anticuerpos antiesperma; similitud antigénica entre el virus de las paperas y los espermatozoides. En la literatura solo existen estudios retrospectivos que analizan el posible vínculo entre la producción de anticuerpos antiesperma y la orquitis por paperas. La aplicación de la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre 1340 pacientes con problemas de fertilidad ha revelado anticuerpos antiesperma en 7 sujetos que tuvieron orquitis por el virus de la parotiditis epidémica en la vida pospuberal.⁶ En 2 de ellos, los anticuerpos fueron encontrados alrededor de la tercera semana después del inicio de la infección, pero no se detectó actividad alguna durante la primera semana. En otro ensayo, el análisis de la presencia de reacción inmunológica contra los antígenos presentes en el esperma y los testículos en 75 sujetos con orquitis por esta etiología (identificada por fijación del complemento, hemaglutinación, inmunodifusión doble, IFI, aglutinación en gel, inmovilización espermática y pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada) mostraron datos contradictorios acerca del significado de la inmunidad celular y los anticuerpos circulantes en esta enfermedad. Mientras que un número considerable de pacientes presentó reacciones de hipersensibilidad retardada positivas a espermatozoides homólogos, solo algunos de los sueros fueron positivos para las inmunoglobulinas antiesperma: los espermatozoides estaban aglutinados cabeza a cabeza a una titulación de 32 en sueros de 5 de los pacientes (14%) con orquitis urliana (2 casos agudos y 3 crónicos), así como en los sueros de 8 controles (20%). No se pudo demostrar actividad de inmovilización espermática clínicamente destacable. Aproximadamente un año después del diagnóstico inicial, se aplicó la prueba de aglutinación (PAG) en gel de Kibrick, la prueba de aglutinación en placa (PAP) de Friberg y el enzimoimmunoensayo por absorción (ELISA) sobre muestras de suero de 19 soldados que presentaban orquitis secundaria a paperas.⁸ Solo se observó baja incidencia de anticuerpos antiesperma y ninguna diferencia entre los pacientes y los controles: así, se encontraron en el suero de un único soldado midiendo las aglutininas del esperma por PAG (5%); la PAP fue negativa en todos los sueros; el ELISA fue positivo en un paciente con orquitis (5%) y 2 controles (11%) que presentaban paperas sin orquitis. En otro ensayo, cuando 13 hombres que habían tenido orquitis secundaria a paperas en la vida adolescente, 1 a 12 años antes de la prueba, fueron investigados por PAG, no se les detectó aglutininas de esperma en suero.⁹ No obstante, las investigaciones citadas antes no lograron aportar elementos convincentes acerca de que la orquitis urliana pueda inducir la producción de anticuerpos antiesperma sistémicos. Ninguno de ellos consiguió mostrar referencia alguna a la actividad de los anticuerpos antiesperma al comienzo de la enfermedad. Los datos pueden ser importantes desde que los anticuerpos contra el esperma se detectan a veces en individuos fértiles^{10,11} a pesar de que tienen baja incidencia y niveles séricos poco importantes. Más aún,

una comparación con la actividad de anticuerpos antiesperma un mes después del compromiso de los testículos en el proceso inflamatorio sería eficaz, porque es sabido que existe correlación positiva significativa entre los anticuerpos antiesperma y la inflamación del tracto genital,¹² con la incidencia del pico de inmunoglobulina un mes después del inicio de la enfermedad.¹³ Para resolver estos inconvenientes, estudiamos pacientes con orquitis urliana (después de obtener un consentimiento informado), tanto en la circunstancia del diagnóstico de orquitis como en diferentes momentos durante la enfermedad.¹⁴ Las muestras se obtuvieron de suero en los días 1 a 7 después del inicio del cuadro clínico (38 pacientes en la fase aguda de la enfermedad); 31 a 60 días después del diagnóstico (un grupo de 7 pacientes con orquitis secundaria a las paperas); 61 a 431 días desde el diagnóstico (otro grupo de 19 individuos con la complicación testicular de la parotiditis). Otros 10 sujetos fueron examinados dos veces (en la fase aguda y después de la enfermedad). Se aplicaron 4 técnicas de anticuerpo contra el esperma, siguiendo la detección de las inmunoglobulinas con diferentes efectos sobre los espermatozoides y contra distintos antígenos: PAG, PAP, prueba de inmovilización del esperma de Isojima (PIE) y ELISA con todo el esperma fijado. Nuestros resultados han demostrado que la incidencia de anticuerpos antiesperma entre pacientes con orquitis por paperas no resultó significativamente elevada después del período agudo (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de anticuerpos antiesperma clínicamente importantes entre pacientes con orquitis urliana y controles.

Grupo	Nº de sujetos	PAG	PAP	PIE	ELISA
		Nº de títulos positivos (> 16)	Nº de títulos positivos (> 32)	Nº positivo SIV > 2	Nº positivo OD > 1.31
M0	38	0	4 ^a	4	0
PM01	7	0	0	0	0
PM02	19	0	2 ^a	6	0
MD-M0	10	0	0	1	0
MD-PM0	10	0	1	0	0
HID	22	1	10	6	0
DS	37	0	0 ^a	1 ^a	0

Fuente: Kalaydjiev et al. *Fertil Steril* 77:76-82, 2002.

PAG, prueba de aglutinación en gel; PAP, prueba de aglutinación en placa; PIE, prueba de inmovilización espermática; M0, pacientes entre los días 1 y 7 del comienzo de los síntomas; PM01, pacientes entre los días 31 y 60 desde el comienzo; PM02, pacientes entre los días 61 y 431 desde el comienzo; MD-M0, pacientes en fase aguda de la enfermedad, con muestras dobles; MD-PM0, muestras de los mismos sujetos posteriores al momento de la enfermedad; DS, donantes de sangre; HID, hombres con infertilidad de origen desconocido.

^aPrueba exacta de Fisher. Diferencias significativas con el grupo de HID ($p < 0.01$).

A pesar de que otros autores han hallado una incidencia pico de anticuerpos antiesperma un mes después de la inflamación del tracto genital agudo,¹³ no pudimos establecer un resultado similar con nuestros pacientes. La incidencia de anticuerpos no difirió significativamente de la incidencia entre donantes de sangre masculinos (controles negativos) y fue inferior a la incidencia entre pacientes con infertilidad sin explicación clínica (controles positivos).

Orquitis secundaria a paperas y origen de los anticuerpos antiesperma naturales

La presencia de anticuerpos antiesperma naturales en seres humanos fértiles, e incluso en niñas vírgenes y niños

prepúberes,^{10,11} ha aumentado el interés acerca del origen de estos anticuerpos. Las diferencias dependientes de la edad entre los anticuerpos naturales contra los autoantígenos y los anticuerpos contra los antígenos exógenos han sido bien establecidas: mientras que la frecuencia de los anticuerpos contra los autoantígenos aumenta gradualmente en individuos de mediana edad a partir de ese momento,¹⁵ los anticuerpos contra los antígenos exógenos aparecen en forma precoz, alcanzan un máximo antes de la pubertad y luego decrecen lentamente.¹⁵⁻¹⁷ Desde que los tipos de niveles de anticuerpos antiesperma naturales dependientes de la edad siguen los cambios de manera similar a aquellos establecidos para anticuerpos contra antígenos exógenos, más que los tipos característicos de los autoantígenos,¹⁸ una hipótesis explica su modo de presentación como anticuerpos de reacción cruzada producidos contra antígenos exógenos (bacterias, virus, hongos, alérgenos). Para establecer la posible participación de la orquitis urliana en la generación de los anticuerpos antiesperma naturales, comparamos los niveles medios de las inmunoglobulinas entre diferentes grupos de pacientes con orquitis por paperas (Tabla 2).

Esta forma de encarar el problema toma en cuenta cambios no solo en los valores de anticuerpos antiesperma clínicamente importantes (considerados de manera exclusiva si se encuentran por encima de un umbral de corte específico para cada prueba; Tabla 1), sino aquellos producidos por medio del grado de reacción de los anticuerpos antiesperma totales. Debe destacarse que la densidad óptica media por ELISA de pacientes sometidos a la prueba durante la primera semana de la enfermedad estuvo significativamente por encima de la de los pacientes evaluados luego del diagnóstico. Una explicación posible es que los anticuerpos antiviral de las paperas, cuyos niveles, es sabido, son relativamente elevados en individuos con orquitis,¹⁹ ligan en forma inespecífica los receptores Fc- sobre la superficie del espermatozoide, originando un valor de densidad óptica más alto. También puede suponerse que la actividad del anticuerpo

Tabla 2. Niveles de anticuerpos antiesperma entre pacientes con orquitis urliana y controles.

Grupo	Nº de sujetos	PAG	PAP	PIE	ELISA
		Mediana del título (rango)	Mediana del título (rango)	Mediana de SIV (rango)	Mediana de la DO (rango)
M0	38	0 (0-8)	8 (0-512)	1.27 (1.09-5.71)	0.86* (0.54-1.03)
PM01	7	0 (0)	4 (2-16)	1.33 (1.00-2.00)	0.62 (0.40-0.90)
PM02	19	0 (0-2)	8 (0-32)	1.42 (0.97-4.80)	0.50 (0.10-0.92)
MD-M0	10	0 (0-2)	4 (0-8)	1.57 (1.20-2.64)	0.79 (0.45-0.97)
MD-PM0	10	0 (0)	4 (0-32)	1.30 (1.04-9.70)	0.73 (0.41-1.00)
HID	22	0 (0-32)	12 (0-16384)	1.62 (1.00-9.70)	0.55 (0.10-1.00)
DS	37	0 (0-4)	0 (0-8)	1.16 (0.63-2.53)	0.72 (0.32-1.16)

Fuente: Kalaydjiev et al. Fertil Steril 77:76-82, 2002.

PAG, prueba de aglutinación en gel; PAP, prueba de aglutinación en placa; PIE, prueba de inmovilización espermática; M0, pacientes entre los días 1 y 7 del comienzo de los síntomas; PM01, pacientes entre los días 31 y 60 desde el comienzo; PM02, pacientes entre los días 61 y 431 desde el comienzo; MD-M0, pacientes en fase aguda de la enfermedad, con muestras dobles; MD-PM0, muestras de los mismos sujetos posteriores al momento de la enfermedad; DS, donantes de sangre; HID, hombres con infertilidad de origen desconocido.

*Prueba de Kruskal-Wallis. Valor significativamente mayor ($p < 0.01$).

antiesperma algo elevada fue detectada por esta prueba muy sensible al momento en que fue diagnosticada la orquitis por el virus de la parotiditis, mientras que los anticuerpos antiesperma detectados por ELISA en los pacientes con epididimitis se elevan rápidamente y alcanzan el máximo en el séptimo día.¹³ Sin embargo, los niveles de anticuerpos antiesperma disminuyeron y no tendieron a alcanzar valores clínicamente importantes transcurrido cierto tiempo después de la enfermedad. En conclusión, tanto la incidencia como los niveles medianos de los anticuerpos antiesperma séricos entre pacientes con orquitis secundaria a parotiditis viral fueron bajos, y no aumentaron significativamente después de la enfermedad. Estos hallazgos no refuerzan la hipótesis de una inmunidad humoral aumentada contra los espermatozoides después de la orquitis urliana, y no muestran un claro papel de esta enfermedad en la formación de los anticuerpos antiesperma naturales.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

ELISA, enzimoimmunoassay por absorción; IFI, prueba de inmunofluorescencia indirecta; PAG, prueba de aglutinación; PAP, prueba de aglutinación en placa; PIE, prueba de inmovilización del esperma de Isojima.

Cómo citar este artículo

Kalaydjiev S. Orquitis secundaria a paperas y anticuerpos antiesperma. Trabajos Distinguidos Urología 9(3):4-7, Abr 2020.

How to cite this article

Kalaydjiev S. Orchitis secondary to mumps and anti-sperm antibodies. Trabajos Distinguidos Urología 9(3):4-7, Abr 2020.

Autoevaluación del artículo

En general, la orquitis secundaria a una complicación de las paperas puede favorecer la producción de anticuerpos antiesperma, aunque la relación no es del todo clara.

¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico de la infertilidad en la orquitis urliana?

A, El mecanismo fisiopatológico se desconoce; B, Se producen anticuerpos contra los tubos seminíferos que los lesionan de manera irreversible; C, Se desencadena una activación de los linfocitos T citotóxicos que se vuelven contra la *rete testis*; D, Existe citotoxicidad directa del virus contra los espermatozoides; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/20011

Conexiones temáticas

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



Bibliografía

1. Gall E. The histopathology of acute mumps orchitis. *Am J Pathol* 23:637-645, 1947.
2. Melaine N, Ruffault A, Dejuq-Rainsford N, Jégou B. Experimental inoculation of the adult rat testis with Sendai virus: effect on testicular morphology and leukocyte population. *Hum Reprod* 18:1574-1579, 2003.
3. Hafez ESE (ed.). *Human semen and fertility regulation in men*. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1976.
4. Tung KSK, Menge AC. Sperm and testicular autoimmunity. In: Rose NR, Mackay IR (eds.). *The autoimmune diseases*. San Diego: Academic Press, 1985. pp. 537-590.
5. Shulman S. Immunological reactions and infertility. In: Kurpisz M, Fernandez N (eds.). *Immunology of human reproduction*. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 1995. pp. 53-78.
6. Haensch R. Fluoreszenzimmunologische Spermienautoantikörper-Befunde bei männlichen Fertilitätsstörungen. *Arch Gynäk* 208:91-102, 1969.
7. Andrada JA, von der Walde F, Hoschoian JC, Comini E, Mancini E. Immunological studies in patients with mumps orchitis. *Andrologia* 9:207-215, 1977.
8. Shulman A, Shohat B, Gillis D. Mumps orchitis among soldiers: frequency, effect on sperm quality and sperm antibodies. *Fertil Steril* 57:1344-1346, 1992.
9. Rumke P. Autospermagglutinins: a cause of infertility in men. *Ann NY Acad Sci* 124:696-701, 1965.
10. Eggert-Kruse W, Huber K, Rohr G, Runnebaum B. Determination of antisperm antibodies in serum samples by means of enzyme-linked immunosorbent assay - a procedure to be recommended during infertility investigation *Hum Reprod* 8:1405-1413, 1993.
11. Lenzi A, Gandini L, Lombardo F, Cappa M, Cardini P, Ferro F, Borrelli P, Dondero F. Antisperm antibodies in young boys. *Andrologia* 23:233-235, 1991.
12. Gubin DA, Dmochowski R, Kutteh WH. Multivariate analysis of men from infertile couples with and without sperm antibodies. *Am J Reprod Immunol* 39:157-160, 1998.
13. Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, Strohmaier WL, Engelmann UH. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol* 31:69-76, 1994.
14. Kalaydjiev S, Dimitrova D, Nenova M, Peneva S, Dikov I, Nakov L. Serum sperm antibodies are not elevated after mumps orchitis. *Fertil Steril* 77(1):76-82, 2002.
15. Rowley MJ, Buchanan H, Mackay IR: Reciprocal change with age in antibody to extrinsic and intrinsic antigens. *Lancet* 2:24-26, 1968.
16. Friedberger E, Bock G, Fürstenheim A. Zur normalantikörperkurve des menschen durch die verschiedenen lebensalter und ihre bedeutung für die erklärung der hautteste (Schick, Dick). *Z Immunitätsforsch* 64:294-319, 1929.
17. Thomsen O, Kettel K. Die stärke der menschlichen isoagglutinine und entsprechenden blutkörperchenrezeptoren in verschiedenen lebensaltern. *Z Immunitätsforsch* 63:67-93, 1929.
18. Kalaydjiev S, Dimitrova D, Trifonova N, Fichorova R, Masharova N, Raicheva Y, Simeonova M, Todorova E, Todorov V, Nakov L. The age-related changes in the incidence of "natural" anti-sperm antibodies suggest they are not auto-/isoantibodies. *Am J Reprod Immunol* 47:65-71, 2002.
19. Ukkonen P, Granstrom ML, Penttinen K. Mumps-specific immunoglobulin M and G antibodies in natural mumps infection as measured by the enzyme-linked immunosorbent assay. *J Med Virol* 8:131-142, 1981.

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

1 - Tratamiento de los Síntomas Relacionados con Catéteres Ureterales; Mirabegron frente a la Combinación de Tamsulosina/Solifenacina: Estudio Controlado y Aleatorizado

Sahin A, Yildirim C, Yuksel O, Urkmez A

Health Sciences University; Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Estambul, Turquía

[Treatment of Ureteral Catheter Related Symptoms; Mirabegron versus Tamsulosin/Solifenacin Combination: a Randomized Controlled Trial]

Archivos Españoles de Urología 73(1):54-59, Ene 2020

La combinación de tamsulosina/solifenacina es una alternativa eficaz para reducir los síntomas de las vías urinarias inferiores asociados con catéteres en doble J. La monoterapia con mirabegron mostró resultados similares para estos síntomas, pero mayor eficacia en el síndrome de vejiga hiperactiva.

Las obstrucciones ureterales son tratadas con catéteres ureterales en doble J (DJ), los cuales tiene beneficios reconocidos, pero que en algunos pacientes presentan complicaciones, como infección de las vías urinarias, síntomas de las vías urinarias inferiores (SVUI), dolor pelviano y hematuria, que pueden afectar la calidad de vida, la salud en general, el desempeño sexual y las tareas cotidianas. El mecanismo de los síntomas relacionados con los catéteres ureterales DJ aún no ha sido completamente aclarado. El dolor y los SVUI se han atribuido a espasmo del uréter inferior y de la vejiga, causado por la irritación local. Las estrategias para la prevención y el tratamiento de la morbilidad asociada con los catéteres en DJ incluyen indicaciones adecuadas, la manipulación del catéter y el uso de catéteres alternativos. Otras estrategias se apoyan en la administración de fármacos, como los alfa-1 bloqueantes y los anticolinérgicos.

Una hipótesis indica que la utilización de tamsulosina (un inhibidor selectivo de los receptores alfa-1a y alfa-1d, que actúa en la contracción del músculo liso del uréter distal, el trigono vesical y el cuello vesical) es que la relajación de estos músculos lisos disminuye la resistencia infravesical y la presión miccional y contribuye a atenuar los SVUI.

Por su parte, la solifenacina, un antagonista del receptor colinérgico M1/M3, utilizado para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva (SVH), es considerada eficaz para los SVUI relacionados con catéteres ureterales; así como el mirabegron, un agonista selectivo del receptor adrenérgico beta3, utilizado para el tratamiento del SVH y que puede ser considerado una opción terapéutica para los pacientes con SVUI por catéteres DJ.

En este estudio prospectivo, los autores compararon la eficacia del mirabegron y de la combinación de tamsulosina/solifenacina (T/S) para reducir los SVUI en pacientes con catéteres en DJ.

Pacientes y métodos

Fueron incluidos 120 pacientes (65 hombres y 55 mujeres). Los participantes tenían implantado un catéter DJ de 4.7 Fr y 28 cm debido a obstrucción ureteral por cualquier causa. Las causas más frecuentes fueron litiasis ureteral y cirugías urológicas previas, seguidas por obstrucción extrínseca debida a tumores ginecológicos o colorrectales. Se excluyeron los pacientes con infección urinaria, hipertrofia prostática benigna y SVH.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos (n = 40 cada uno): el grupo 1 recibió solo hidratación por vía oral durante 6 semanas; el grupo 2 fue tratado con la combinación de 0.4 mg de tamsulosina y 10 mg de solifenacina y el grupo 3 recibió 50 mg de mirabegron. Para evaluar los cambios con el tratamiento se utilizó la *Visual Analogue Pain Scale* (VAPS), el *Overactive Bladder Questionnaire* (OAB-q) y el *International Prostate Symptom Score* (IPSS). Las mediciones se realizaron al inicio del estudio y a las 6 semanas.

Las variables se informan como medias, desviaciones estándares (DE) y frecuencias. La normalidad en la distribución de los parámetros se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilks. La prueba de ANOVA unilateral se utilizó para la comparación entre los grupos, y la prueba T2 de Tamhane, para determinar el grupo causante de la diferencia. La prueba de Kruskal-Wallis se empleó para la comparación de datos sin distribución normal. La prueba de la *t* para muestras pareadas se usó para las comparaciones intragrupalas con datos de distribución normal, y la prueba del orden con signo de Wilcoxon, para aquellos sin distribución normal. La significación estadística se fijó en $p < 0.05$.

Resultados

La edad de los pacientes (media \pm DE) fue 41.6 \pm 12.3 años. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la edad, el sexo ni los valores preoperatorios y posoperatorios de la VAPS. Se encontró una diferencia significativa en los puntajes posoperatorios del IPSS, que fueron más altos en el grupo 1 respecto de los otros dos grupos ($p = 0.001$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos 2 y 3. El puntaje del OAB-q fue significativamente más alto en el grupo 1 respecto de los otros dos grupos ($p = 0.001$). El puntaje del OAB-q del grupo de T/S fue significativamente mayor que el del grupo de mirabegron ($p = 0.001$).

Discusión y conclusiones

Los autores señalaron que los resultados de este estudio mostraron que tanto la combinación de T/S como el mirabegron aliviaron los SVUI relacionados con el empleo de un catéter DJ. Además, que el mirabegron mejoró el puntaje del OAB-q, en tanto que los puntajes de la VAPS fueron similares en todos los grupos. El dolor preoperatorio fue mayor que el posoperatorio en todos los pacientes. Los autores atribuyen esta mejoría a la resolución de la obstrucción ureteral y de la hipertensión intrarrenal con el catéter DJ.

Más del 80% de los pacientes con catéteres DJ presenta molestias relacionadas y los síntomas más frecuentes son retención de orina, dificultad en la micción, SVH, hematuria y dolor. La fisiopatología de estos síntomas aún no ha sido completamente aclarada, pero se estima que tienen relación con los espasmos del músculo liso ureteral, la irritación de la mucosa vesical y la inestabilidad vesical. Los resultados de los intentos de utilizar catéteres DJ con un diseño alternativo han sido contradictorios.

Otras estrategias terapéuticas se han enfocado en la resolución farmacológica de los síntomas, especialmente con agentes que reducen la motilidad ureteral y relajan el músculo liso del uréter inferior y del triángulo vesical. La relajación del músculo liso prostático y del cuello vesical reduce la presión miccional y el reflujo urinario, que fundamenta el uso de los alfa bloqueantes para disminuir los SVUI. Otro mecanismo, que se atribuye a un efecto directo del catéter DJ, es la sobreactividad del detrusor, que causa contracciones vesicales involuntarias; esto fundamenta el uso de anticolinérgicos en estos pacientes. Algunos investigadores han propuesto el uso combinado de alfa bloqueantes y de anticolinérgicos.

Los receptores adrenérgicos beta3 son abundantes en varios sitios de la vejiga y desempeñan un papel significativo en el control de los reflejos vesicales y en la relajación del músculo liso vesical. El mirabegron ha sido utilizado desde hace años para el tratamiento del SVH y, en este estudio, los autores destacan que mejoró los puntajes del OAB-q y alivió los síntomas irritativos.

La orina retenida en la vejiga activa los receptores colinérgicos. Los antagonistas de estos receptores, como la solifenacina, suprimen eficazmente la activación de los nervios aferentes al bloquear la transmisión colinérgica y también pueden desensibilizar los nervios aferentes vesicales. En cambio, los agonistas del receptor adrenérgico beta3 estimulan la liberación de óxido nítrico del uroepitelio al unirse a los receptores epiteliales específicos. El óxido nítrico suprime la activación de los nervios aferentes y la activación de los receptores adrenérgicos beta3 ejerce un efecto inhibitorio sobre la transmisión nerviosa vesical. Más aún, la combinación de un antimuscarínico y un agonista del receptor adrenérgico beta3 inhibe parcialmente *in vitro* la vía de la Rho quinasa; como resultado, la combinación de mirabegron con solifenacina puede mejorar eficazmente la función vesical durante la fase de repleción, al inhibir la activación nerviosa aferente.

En conclusión, la combinación de T/S es una alternativa eficaz para reducir los SVUI asociados con catéteres DJ. La monoterapia con mirabegron mostró resultados similares en los SVUI vinculados con catéteres DJ, pero mayor eficacia en el SVH.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/163380

2 - Testosterona, Tratamiento con Testosterona y Cáncer de Próstata

Yassin A, AlRumaihi K, Al Ansari A y colaboradores

Institute of Urology & Andrology, Norderstedt-Hamburg, Alemania; Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar

[*Testosterone, Testosterone Therapy and Prostate Cancer*]

Aging Male 22(4):219-227, Dic 2019

El tratamiento con testosterona está disponible desde la década de 1940; no obstante, aún se debate en torno al aumento del riesgo de cáncer de próstata ante su empleo.

La testosterona es el andrógeno circulante principal encontrado en varones, que interviene en numerosos procesos fisiológicos: regula el metabolismo glucídico, lipídico y proteico e influye sobre el crecimiento muscular y la adipogénesis. Lo antedicho permite suponer que el déficit de testosterona, también denominado hipogonadismo, afecta significativamente la salud y la calidad de vida de los pacientes. Entre sus consecuencias, se incluye el aumento del riesgo de síndrome metabólico, disfunción sexual, depresión, anemia y sarcopenia. El tratamiento con testosterona está disponible desde la década de 1940; no obstante, existen controversias en torno al aumento del riesgo de cáncer de próstata (CP) ante su empleo.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el riesgo del tratamiento con testosterona en pacientes con CP, en especial en la población con hipogonadismo.

A Asociación entre la testosterona y el CP

En diferentes estudios se informó una asociación entre la testosterona y el CP. De hecho, la conclusión sobre la asociación entre la administración de testosterona y el aumento del tamaño de los tumores prostáticos generó el uso de la castración como tratamiento eficaz en pacientes con carcinoma de próstata metastásico. La aparición de la prostatectomía radical con preservación nerviosa produjo cambios diagnósticos y terapéuticos, seguidos por la introducción de la evaluación del nivel de antígeno prostático específico (APE) y el uso de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante en reemplazo de la castración quirúrgica. El uso de estos fármacos reafirmó la asociación entre la testosterona y el CP debido a que generan el aumento transitorio de los niveles de testosterona que se vinculó con la aparición de eventos adversos graves.

A partir de 1990 comenzaron a emplearse formulaciones tópicas de testosterona para tratar a los pacientes con hipogonadismo. Esto suscitó el cuestionamiento del modelo de crecimiento del carcinoma prostático asociado con el uso de testosterona. La realización de estudios longitudinales no permitió demostrar el aumento de la concentración de testosterona en pacientes con CP. De hecho, en un consenso posterior se concluyó que el uso de hormonas sexuales, incluida la testosterona, no se asocia con el aumento del riesgo de CP. En cambio, se halló que el crecimiento del carcinoma prostático sigue un comportamiento bifásico conocido como "modelo de saturación", según el cual existe un nivel máximo de respuesta a la testosterona más allá del cual no se observa efecto alguno.

En diferentes estudios de observación se informó una asociación entre el nivel de testosterona endógena y el CP, aunque los datos al respecto son discutibles. De hecho, en algunos estudios se informó la disminución del riesgo de CP. La realización de metanálisis sobre la asociación entre el tratamiento con testosterona y el CP permitió observar una disminución no significativa del riesgo. La seguridad de la administración de testosterona en términos de CP fue informada en un estudio de casos, donde no se hallaron recurrencias luego de la prostatectomía radical. Este perfil de seguridad coincidió con lo informado en otros estudios. Asimismo, en un trabajo más reciente realizado en pacientes con hipogonadismo y antecedente de prostatectomía radical se observó que aquellos que recibían testosterona presentaron un aumento significativo del nivel de APE, en tanto que las recurrencias reales del carcinoma tuvieron lugar en el grupo control no tratado con la hormona, a pesar de no observarse un aumento del nivel de APE. La seguridad de la administración de testosterona también se observó en pacientes con CP tratados mediante braquiterapia. No fue posible obtener conclusiones al respecto en pacientes que recibieron radioterapia.

Administración de testosterona en pacientes con CP que no reciben tratamiento

Según los datos disponibles, los pacientes mayores de 45 años con déficit de testosterona tratados con la hormona durante más de 90 días no presentan diferencias significativas en cuanto al riesgo de CP en comparación con los pacientes que no reciben este tratamiento. Tampoco se observaron diferencias al evaluar los niveles de APE y los índices de obtención de resultados alterados en la biopsia prostática. Estos resultados fueron corroborados en otros estudios.

La información sobre el perfil de seguridad del tratamiento con testosterona en varones evaluados en forma activa para diagnosticar CP es menos clara. Algunos autores informaron la ausencia de aumento de la progresión del CP en pacientes con déficit de testosterona evaluados con el fin de diagnosticar el cáncer. También se analizaron los índices de progresión del CP en pacientes con déficit de testosterona tratados con la hormona. Como resultado, se observó el

aumento de los niveles de APE, aunque este hallazgo no coincidió con el incremento de la gravedad. Finalmente, otros autores informaron la ausencia de diferencias al evaluar los índices de progresión del cáncer de próstata en pacientes con hipogonadismo tratados con testosterona o placebo. Debido a la falta de información suficiente, se recomienda precaución ante el uso de testosterona en pacientes con déficit de la hormona que presentan CP.

Normalización del nivel de testosterona y control del CP

El tratamiento con testosterona se utiliza en pacientes con CP con el fin de optimizar la concentración sérica de andrógenos. Según la observación clínica, la reducción de la concentración sérica de testosterona se asocia con el carcinoma prostático de alto grado, en tanto que, en los pacientes jóvenes con CP, el hallazgo de concentraciones elevadas de la hormona no es frecuente. Estos resultados coinciden con lo observado en diferentes estudios.

El uso de terapia androgénica bipolar para el tratamiento de los pacientes con CP resistente a la castración se asocia con la persistencia de la expresión de los receptores androgénicos a pesar de la ablación androgénica máxima. Además, los niveles suprafisiológicos de andrógenos se asocia con la inhibición de las células de CP sensibles a los andrógenos. La intervención sobre los mecanismos de regulación por aumento de los receptores androgénicos mediante el uso de niveles suprafisiológicos de andrógenos, seguido por la ablación aguda mediante terapia androgénica bipolar, puede ser eficaz. Estos hallazgos modifican la opinión sobre el papel de los andrógenos en pacientes con CP.

Otros riesgos potenciales del tratamiento con testosterona en pacientes con hipogonadismo

Los resultados de estudios recientes sobre los riesgos y los beneficios del tratamiento con productos relacionados con la testosterona en pacientes con hipogonadismo indicaron los beneficios de la hormona sobre la calidad de vida, el estado de ánimo y la función sexual. Además, no se halló aumento del riesgo. No obstante, otros autores informaron el incremento del riesgo cardiovascular en pacientes tratados con testosterona, aunque existen limitaciones que impiden la obtención de resultados concluyentes al respecto. De hecho, se informó que el tratamiento con testosterona es eficaz en pacientes con hipogonadismo y antecedentes de enfermedad cardiovascular y se asocia con la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular. En consecuencia, parece el tratamiento adecuado para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con hipogonadismo y antecedentes de enfermedad cardiovascular. El tratamiento con testosterona a largo plazo se asoció con la mejoría significativa de la función urinaria y sexual y de la calidad de vida, además de brindar beneficios en términos de disminución ponderal en hombres con hipogonadismo.

Papel protector de la testosterona en pacientes con carcinoma prostático de alto grado

Recientemente, se halló que la incidencia y la gravedad del CP son significativamente inferiores en hombres que reciben terapia de reemplazo con testosterona; esto podría corresponderse con un efecto protector. Es necesario contar con más estudios que permitan obtener una conclusión definitiva al respecto. La confirmación del hallazgo representaría un cambio de paradigma con respecto al papel de la testosterona en el tratamiento de los pacientes con CP.

Conclusión

El papel de la testosterona en pacientes con CP es un tema discutido. En principio, se informó un riesgo causal vinculado con el aumento del nivel de la hormona. No obstante, la asociación entre ambos factores resulta compleja y en muchos casos se propuso que la normalización de los niveles de testosterona es beneficiosa para controlar el CP. En algunos estudios se informó la disminución del riesgo de CP en pacientes tratados con testosterona. Asimismo, en hombres con antecedente de prostatectomía o que recibieron radioterapia se informó menor riesgo ante el uso de testosterona. La información obtenida en pacientes con CP no tratado es insuficiente. Es necesario contar con estudios a largo plazo, controlados con placebo, que permitan obtener conclusiones definitivas sobre la seguridad del tratamiento con testosterona en pacientes con CP. No obstante, los autores sugieren que la testosterona puede ser útil para el tratamiento de los pacientes que presentan esta enfermedad.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/162738

3 - Aprovechar el Potencial Total de la Genética Reproductiva y la Epigenética para la Infertilidad Masculina en la Era de los Big Data

Patel D, Jenkins T, Hotaling J y colaboradores

University of Utah, Salt Lake City; Brigham Young University, Provo, EE.UU.

[*Harnessing the Full Potential of Reproductive Genetics and Epigenetics for Male Infertility in the Era of "Big Data"*]

Fertility and Sterility 113(3):478-488, Mar 2020

Se evaluaron los factores epigenéticos y genéticos y los métodos de estudio para la infertilidad masculina. La integración de estas plataformas para la salud reproductiva del varón está en periodo inicial, en tanto que en la investigación en infertilidad masculina se observará una revolución.

La infertilidad afecta del 4% al 12% de los varones en todo el mundo. Actualmente, aumentó el interés en comprender las causas genéticas de la infertilidad en este grupo y se comprobó que aproximadamente el 30% de los casos se debe a causas genéticas conocidas, como síndrome de Klinefelter y microdeleciones

cromosómicas Yq, entre otras. Además, se estima que la etiología genética está involucrada en más del 50% de los casos de infertilidad masculina genética, que se clasifican como idiopáticos; por este motivo, la identificación de las causas genéticas adicionales podría favorecer el diagnóstico, el tratamiento y los objetivos de la asistencia reproductiva.

En los últimos años, los estudios genéticos se enfocaron en el análisis del genoma completo y el número de variantes, en tanto que los ensayos de micromatrices permitieron la evaluación completa del genoma y representan un avance para la identificación de las variantes genéticas con papeles potenciales en la infertilidad masculina.

El presente estudio evaluó los factores genéticos y epigenéticos de infertilidad masculina y los métodos de validación de sus asociaciones y de fenotipificación de última generación en cohortes grandes de varones infértiles para describir cómo integrar a estas áreas un enfoque orientado a sistemas.

Genética de la infertilidad masculina

El hallazgo de variantes genéticas relacionadas con la infertilidad masculina permitió un avance en los últimos años. La secuenciación de última generación se ha vuelto una herramienta clave al respecto y el análisis del genoma completo posibilitará el estudio de distintos factores, como la ineficacia de los métodos de secuenciación, el incremento en la consideración del número de genes requeridos para la espermatogénesis y el aumento de la accesibilidad y el costo de las evaluaciones del genoma completo.

Las micromatrices que permiten la evaluación del genoma completo posibilitaron la identificación de variantes genéticas, que parecen desempeñar un papel en la infertilidad masculina, y la evaluación de millones de variantes en el genoma de manera eficiente y sólida. Los enfoques basados en matrices tuvieron eficacia moderada en el estudio de la infertilidad masculina, dado que mediante el estudio de la asociación del genoma completo se ha demostrado que las variantes comunes, con una incidencia en la población mayor del 1%, no contribuyen en la disfunción espermatogénica.

La secuenciación del exoma completo se empleó en el estudio de la genética de la infertilidad masculina y reemplazó el enfoque basado en matrices.

Aproximadamente, el 1% del genoma que codifica proteínas es el objetivo de la secuenciación del exoma completo, que ofrece ventajas sobre la secuenciación del genoma completo. Si bien la secuenciación de exoma y de genoma completo es promisoria para mejorar la comprensión de las bases genéticas de la infertilidad masculina, la eficacia del uso de estos enfoques depende del diseño y la ejecución experimental.

La comprensión de los factores genéticos que conducen a la infertilidad masculina y cómo estos influyen otros factores de salud reproductiva masculina, como la salud somática, familiar y el contexto epigenético, es clave para aclarar la vía patogénica de este trastorno.

Epigenética de la infertilidad masculina

El epigenoma del espermatozoide desempeña un papel clave en la genética de la infertilidad masculina. Las marcas epigenéticas pueden alterarse durante el curso de la vida y, a su vez, modificar la expresión genética y, luego, ser transmitidas hasta el embrión. Si bien el ovocito desempeña un papel importante, en diversos estudios se evaluó el impacto de las modificaciones epigenéticas del espermatozoide, que demostrarían que un entorno epigenético espermático aberrante podría resultar en infertilidad, desde la alteración en la motilidad hasta la muerte del embrión.

La naturaleza única del espermatozoide requiere de un ambiente proteico distintivo, cuya clave es el reemplazo de las proteínas histonas con protaminas (protamina 1 y protamina 2) en el espermatozoide maduro. Dado que las histonas llevan marcas epigenéticas que permiten la alteración de la transcripción génica en forma de cambios químicos que modifican la cola de las histonas, la remoción y el reemplazo con protaminas fueron argumentos para desmerecer la capacidad del espermatozoide para alterar la embriogénesis, entre otras. Sin embargo, la remoción de las histonas en la espermatogénesis es incompleta, dado que se observó que una porción pequeña del genoma, que permanece unido a las histonas en el espermatozoide, es importante en el desarrollo embrionario temprano, lo que parece sugerir que las proteínas nucleares espermáticas son relevantes en el desarrollo.

Otro mecanismo estudiado es la metilación de ADN espermático, que ha identificado asociaciones con varias formas de infertilidad, entre ellas, modificaciones en la motilidad y el recuento espermático, en tanto que en otro estudio se relacionó la metilación con el tiempo hasta lograr el embarazo.

Además, en otros trabajos se observó que las marcas de metilación espermática son sensibles a los cambios en el estilo de vida y la exposición a las toxinas.

La epigenética parece haber validado la teoría lamarckiana de evolución, que señala que las experiencias de vida de una generación son transmisibles al contexto epigenético de la descendencia.

Validación funcional de los hallazgos genéticos y epigenéticos en los cultivos de células madre espermatogénicas

La incapacidad de cultivar células madre espermatogénicas, que es la única línea celular germinal a nivel testicular, limita la validación funcional de los hallazgos genéticos y epigenéticos en la infertilidad masculina. Sin esta validación, la importancia clínica de los hallazgos genéticos y epigenéticos es incierta. La mayoría de la información de la biología de este grupo celular deriva de estudios en roedores. No obstante, se ha demostrado que al emplear perfilamiento genómico se logró conocer el potencial de desarrollo y las características moleculares de las células madre espermatogénicas. Así, se identificaron 5 estados celulares que se corresponden con el desarrollo espermatogénico.

Impacto transgeneracional de la infertilidad masculina

La heredabilidad genética y epigenética de la infertilidad masculina conduce a factores relacionados con el impacto de la infertilidad de un individuo en la salud somática familiar. En análisis realizados en Utah se sugirió el impacto de la infertilidad masculina en la mortalidad familiar y el riesgo de cáncer. También, se asoció con el aumento del riesgo de cáncer testicular y de tiroides en familiares de primero o segundo grado de hombres subfértiles, en comparación con controles sanos. También parece existir incremento del riesgo de todos los cánceres de la infancia y de leucemia linfoblástica aguda en hijos y sobrinos de hombres subfértiles. A su vez, los parientes de primer grado de familiares azoospermicos presentaron al menos 2 veces mayor riesgo de fallecimiento por malformaciones congénitas. Esto sugeriría que la infertilidad masculina es, además de un biomarcador de la salud del individuo, un marcador de la salud familiar.

El papel de la fenotipificación completa

Las causas de la alteración reproductiva en el varón son multifactoriales, y las alteraciones genéticas y epigenéticas y los factores ambientales pueden afectar este fenotipo de infertilidad. En los últimos 20 años, las herramientas genéticas y epigenéticas han modificado este contexto; sin embargo, los resultados del estudio de genoma completo puedan no desempeñar un papel importante en el diagnóstico y el tratamiento debido a que no es frecuente. No obstante, la integración de las variables epigenéticas y genéticas parecen útiles para el diagnóstico personalizado a futuro.

Enfoque basado en sistemas

La infertilidad masculina es un fenotipo complejo y el enfoque orientado a sistemas permitiría atender la complejidad causal y permitir la consideración simultánea de procesos genéticos, epigenéticos y funcionales. Un estudio que combinó distintos datos para construir redes causales probabilísticas, que consideraron de manera simultánea todos los elementos, halló segregación de cultivos de levaduras. Es posible que un enfoque similar favorezca observaciones en la infertilidad masculina.

Conclusión

Los autores consideran que el objetivo del diagnóstico de la infertilidad masculina debería individualizar los enfoques para optimizar la posibilidad de lograr nacimientos vivos. Por este motivo, señalan que la integración de plataformas genéticas y epigenéticas para la salud reproductiva del varón está en un período inicial, en tanto que la investigación de la infertilidad masculina está en camino a una revolución, porque aprovechará la fenotipificación completa de los pacientes con esta enfermedad.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos de Urología



Ingrese a

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

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

4 - Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad del Mirabegron en Pacientes Mayores de 65 Años con Vejiga Hiperactiva con Pérdida de Orina: Estudio Aleatorizado, a Doble Ciego, Controlado con Placebo y en Fase IV (PILLAR)

Wagg A, Staskin D, Schermer C y colaboradores

University of Alberta, Edmonton, Canadá; St Elizabeth's Medical Center, Boston, EE.UU.

[Efficacy, Safety, and Tolerability of Mirabegron in Patients Aged > 65 yr with Overactive Bladder Wet: a Phase IV, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study (PILLAR)]

European Urology 77(2):211-220, Feb 2020

El mirabegron es seguro, eficaz y bien tolerado en pacientes mayores de 65 años con vejiga hiperactiva e incontinencia.

La prevalencia de síndrome de vejiga hiperactiva (VHA) aumenta con la edad. La urgencia urinaria, característica de este síndrome, puede estar acompañada o no por incontinencia urinaria. La VHA afecta de manera significativa la calidad de vida del paciente. Frecuentemente, los pacientes ancianos con VHA tienen comorbilidades y reciben numerosos fármacos. Además, suelen tener dificultades para realizar actividades de la vida diaria y presentar mayor riesgo de caídas y fracturas. Los antimuscarínicos han demostrado ser eficaces en personas mayores, pero están asociados con eventos adversos intolerables y alteraciones cognitivas, particularmente en sujetos > 65 años. Una alternativa a los antimuscarínicos para el tratamiento de la VHA es el mirabegron, un agonista del receptor beta3 adrenérgico que parece tener una relación riesgo-beneficio más favorable en pacientes ancianos.

El objetivo del presente estudio fue analizar la seguridad, la eficacia y la tolerabilidad del mirabegron en pacientes con VHA, mayores de 65 años.

Métodos

El presente estudio, realizado entre 2014 y 2017 en 103 sitios de los EE.UU. y Canadá, se diseñó para comparar el mirabegron en un régimen flexible de dosis frente a placebo. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años, que vivían en la comunidad, con uno o más episodios de incontinencia, 3 o más episodios de urgencia (grado 3 o 4 de la *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale* [PPIUS]) y un promedio de 8 o más episodios de micción por día. El único criterio cognitivo de exclusión fue la incapacidad mental para completar el estudio o los procedimientos de consentimiento. Después de finalizar un período de 2 semanas de experimentación y recopilar datos sobre la micción durante 3 días, los participantes fueron aleatorizados en un proporción 1:1 para recibir mirabegron o placebo. Los grupos se estratificaron por edad (< 75/≥ 75 años). Inicialmente, los pacientes recibieron 25 mg/día de mirabegron o el equivalente en placebo, pero podían recibir hasta 50 mg/día, o su equivalente en placebo, después

de la semana 4 u 8, según la eficacia/tolerabilidad individual y el criterio del investigador. Los pacientes registraron la frecuencia de la micción antes de las visitas de estudio.

Los criterios principales de valoración fueron el cambio desde el inicio hasta el final del tratamiento de 12 semanas en el número de micciones/24 h y los episodios de incontinencia/24 h. Otros resultados valorados fueron el volumen evacuado/micciones, el número de episodios de urgencia/24 h (PPIUS grado 3 o 4) y los episodios de incontinencia de urgencia/24 h. Los eventos adversos se registraron durante todo el estudio y 4 semanas después de finalizado el tratamiento. Los exámenes físicos y de laboratorio y la valoración del volumen residual posmiccional (VRP) se realizaron al inicio y al finalizar el tratamiento. La *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) se utilizó para analizar el estado cognitivo de los participantes.

La diferencia se evaluó entre los grupos placebo y mirabegron en total, y no para cada dosis individual de mirabegron. Los *odds ratios* (OR) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

En total, 443 pacientes recibieron placebo y 445 mirabegron. La mayoría de los participantes fueron de raza blanca y mujeres; el 28% tenía más de 75 años. El promedio de comorbilidades fue 8.2; la hipertensión y la artrosis fueron las más frecuentes. El puntaje del *Charlson Comorbidity Index* fue similar tanto en el grupo placebo como en el grupo de mirabegron. La media de fármacos recibidos en forma concomitante fue 6.5. El 70% de los participantes obtuvo un puntaje normal en la MoCA, el 25% tuvo alteración cognitiva leve y < 1% alteración cognitiva moderada o grave. No se observaron diferencias significativas en las características demográficas entre los grupos de diferentes dosis de mirabegron y placebo. En el inicio, la media de la duración de la VHA fue de aproximadamente 10 años; el 60% de los pacientes tenía ≥ 10 micciones/24 h y el 56%, 2 episodios o más de incontinencia/24 h. La oxibutinina fue el fármaco más utilizado para el tratamiento de la VHA. Las características de la VHA fueron similares entre los grupos de diferentes dosis de mirabegron y placebo. En el 49% de los sujetos se aumentó la dosis de mirabegron de 25 mg a 50 mg.

En el grupo de mirabegron, en comparación con placebo, se observaron mejoras estadísticamente significativas a las 12 semanas de tratamiento en el promedio del número de micciones/24 h (diferencia: -0.7; IC 95%: -1.0 a -0.3) y el promedio del número de episodios de incontinencia/24 h (diferencia: -0.6; IC 95%: -0.8 a -0.3). Además, al finalizar el tratamiento se observaron mejoras estadísticamente significativas entre ambos grupos en el promedio del volumen evacuado/micción (diferencia: 13.7; IC 95%: 5.0 a 22.4), el promedio del número de episodios de urgencia/24 h (diferencia: -0.94; IC 95%: -1.37 a 0.51) y el promedio del número de episodios de incontinencia

de urgencia/24 h (diferencia: -0.56; IC 95%: -0.83 a -0.29). El cambio promedio ajustado a las 12 semanas en el número de episodios de incontinencia/24 h fue menor en los pacientes ≥ 75 años respecto de aquellos < 75 años (grupo de diferentes dosis de mirabegron ≥ 75 años: -1.98, IC 95%: -2.37 a -1.60; grupo de diferentes dosis de mirabegron < 75 años: -2.09, IC 95%: -2.36 a -1.81; grupo placebo ≥ 75 años: -1.13, IC 95%: -1.54 a -0.73; grupo placebo < 75 años: -1.66, IC 95%: -1.94 a -1.38), a pesar de que el cambio en el número de micciones/24 h fue similar entre los grupos de edad (grupo de diferentes dosis de mirabegron ≥ 75 años: -2.33, IC 95%: -2.84 a -1.81; grupo de diferentes dosis de mirabegron < 75 años: -2.30, IC 95%: -2.67 a -1.93; grupo placebo ≥ 75 años: -1.58, IC 95%: -2.11 a -1.05; grupo placebo < 75 años: -1.77, IC 95%: -2.14 a -1.40). En comparación con placebo, una cantidad significativamente mayor de pacientes en el grupo de mirabegron logró una reducción del 50% en los episodios de incontinencia/24 h (72% contra 60%; OR: 1.78, IC 95%: 1.32 a 2.38), ningún episodio de incontinencia/24 h (38% contra 30%; OR: 1.50, IC 95%: 1.09 a 2.06) y la normalización de la frecuencia de la micción (45% contra 36%; OR: 1.50, IC 95%: 1.13 a 2.00) a las 12 semanas (todos, $p < 0.05$).

El 39% y 47% de los pacientes del grupo placebo y mirabegron, respectivamente, informaron eventos adversos; los más frecuentes en los pacientes tratados con mirabegron fueron la infección del tracto urinario, las cefaleas y la diarrea. Nueve pacientes en el grupo de mirabegron informaron trastornos cardíacos. No se observaron cambios significativos en el puntaje de la MoCA al finalizar el tratamiento en ambos grupos.

Discusión

El elevado número de comorbilidades y los fármacos administrados en forma concomitante en los participantes del presente estudio concuerdan con el de la población general de ancianos de los EE.UU. El tratamiento con mirabegron durante 12 semanas redujo significativamente el número diario de micciones y episodios de incontinencia en comparación con placebo. Además, se observó una mejora en el promedio de volumen evacuado/micción y la reducción en el número diario de los episodios de urgencia e incontinencia. El mirabegron en dosis de 50 mg fue eficaz y bien tolerado. Este aumento de la dosis podría ser responsable de las diferencias observadas entre los grupos de mirabegron. Las características demográficas iniciales y la gravedad de la VHA de los sujetos en los que no se aumentó la dosis de mirabegron fueron diferentes respecto de aquellos en los que la dosis se incrementó. Estas diferencias coinciden con los resultados de estudios previos. Los resultados del mirabegron en una dosis específica deben interpretarse con precaución.

La frecuencia de eventos adversos observada en el presente estudio fue ligeramente menor a la de otras investigaciones. No se comprobó que el tratamiento con mirabegron modifique el estado cognitivo del paciente.

Por su parte, la fragilidad en los pacientes ancianos con VHA es un tema complejo que debe estudiarse en profundidad.

Conclusiones

El mirabegron es eficaz, seguro y bien tolerado en pacientes mayores de 65 años con síntomas de VHA con pérdida de orina. Como este grupo poblacional no está bien representado en los ensayos clínicos, los resultados del presente estudio tendrán una repercusión clínica significativa.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/163385

5 - El Papel de la Prueba del Virus del Papiloma Humano en Varones: Primera Revisión Exhaustiva de la Bibliografía

Vives A, Cosentino M, Palou J

Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; Casa di Cura Villa Maria, Padua, Italia

[The Role of Human Papilloma Virus Test in Men: First Exhaustive Review of Literature]

Actas Urológicas Españolas 44(2):86-93, Mar 2020

La detección del virus del papiloma humano en varones sería útil en diversas enfermedades asociadas con dicho virus.

Entre las infecciones de transmisión sexual (ITS), la infección por el virus del papiloma humano (HPV) sería la más frecuente. La tasa de infección por HPV es particularmente alta en jóvenes sexualmente activos. Entre los factores de riesgo se encuentran la edad temprana al momento de la primera relación sexual, el número de parejas sexuales y el sexo oral. Al menos 40 tipos de HPV pueden infectar el área anogenital. No todos los HPV que se transmiten por vía sexual tendrían el mismo potencial oncogénico. Los genotipos de bajo riesgo están vinculados con verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), mientras que los de alto riesgo son considerados factores de riesgo de lesiones precancerosas y cánceres asociados con el HPV. A pesar de la morbilidad y la mortalidad atribuida a la infección por HPV, EL *American Center for Disease Control and Prevention* no recomienda realizar la prueba de HPV en varones. Entre las razones que justifican esta postura se encuentran la elevada prevalencia de infección, la falta de una prueba aprobada para la detección de HPV en varones y la ausencia de un tratamiento eficaz para la infección establecida. No obstante, estudios recientes indican que, en los varones con mayor riesgo, sería necesaria la adopción de medidas de detección adicionales debido a la elevada incidencia y prevalencia de infección por HPV.

El objetivo del presente estudio fue analizar la utilidad de los métodos de detección del HPV en los varones.

Métodos

Los autores realizaron una revisión completa y exhaustiva de la bibliografía en diversas bases de datos electrónicas. Se incluyeron todas las investigaciones que abordaron la detección y la identificación del HPV que hicieron énfasis en varones, publicadas entre 1980 y 2018.

Resultados

Actualmente se utilizan diversos métodos para detectar el HPV en la identificación del cáncer cervical, así como en el estudio y el abordaje de pacientes con alteraciones citológicas del tracto genital inferior. Estos métodos permiten detectar el HPV de alto riesgo y de bajo riesgo. Es importante destacar que este virus no puede ser cultivado. Los métodos serológicos se basan en la respuesta inmune, pero la infección por HPV no siempre genera una respuesta inmune específica. Por lo tanto, la utilidad clínica de estos métodos es limitada. Además, debido a su especificidad y sensibilidad insuficientes, no están disponibles en el mercado. Sin embargo, la detección de anticuerpos contra el HPV-16 E6 podría servir como herramienta diagnóstica para el cáncer de cabeza y cuello asociado con el HPV, así como factor pronóstico y de seguimiento. Los métodos morfológicos se basan en los cambios estructurales inducidos por el HPV, pero estos no son patognomónicos. La lesión más específica sería la coilocitosis. Los métodos morfológicos tienen alta especificidad para la detección de infecciones productivas, pero baja sensibilidad para las lesiones de alto grado y el cáncer cervical. Esto hace que su utilidad clínica sea limitada. La detección por proteínas virales se basa en la identificación inmunohistoquímica de proteínas de la cápside del HPV. La utilidad clínica de estos métodos es limitada, ya que tienen baja sensibilidad, pero alta especificidad, particularmente para la detección de infecciones productivas. Los métodos por biología molecular se enfocan en la detección del ácido nucleico viral mediante la amplificación de secuencias genómicas o no. Los métodos que se basan en la detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) tienen alta sensibilidad, pero baja especificidad, mientras que los métodos basados en la detección del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) tienen alta sensibilidad y especificidad. Estos son los métodos más usados en la clínica y son particularmente valiosos para la detección de mujeres, la selección de mujeres infectadas por HPV y en el seguimiento de mujeres con citología alterada y pacientes tratadas por lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) o neoplasia cervical intraepitelial. Entre los métodos de detección de ADN o ARN viral, la captura híbrida es el método más usado para la detección del HPV; la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un técnica rápida y simple que tiene alta sensibilidad; por su parte, la detección de la expresión de los oncogenes E6 y E7 tendría sensibilidad similar a las otras pruebas, pero mayor especificidad. Los métodos para la detección de biomarcadores de actividad oncogénica tienen utilidad clínica en el diagnóstico histológico de lesiones cervicales.

Posibles indicaciones para los métodos de detección del HPV en los varones

La detección del HPV en los varones, en caso de ser positiva, no determina generalmente la necesidad de tratamiento inmediato del paciente o la pareja sexual. En la actualidad no está indicado el uso de métodos de detección del HPV en los varones en el contexto de identificación de las ITS. Los varones cuyas parejas sexuales mujeres dan positivo a la prueba de HPV no necesitan realizarse la prueba de HPV, ya que esto no significa que tienen mayor riesgo de presentar esta afección. La pareja no tendría influencia en la persistencia del virus y, por lo tanto, la causa de la enfermedad no debería buscarse en la pareja. Además, estas pruebas pueden dar resultados discordantes.

A pesar de que la mayoría de las verrugas anogenitales son provocadas por los HPV de bajo riesgo 6 y 11, la prueba de HPV en los varones no se recomienda para el diagnóstico de estas debido a que resultado del examen no se podría verificar ni impactaría en el tratamiento.

En pacientes con PRR se recomienda realizar pruebas de HPV. Algunos estudios sugieren que determinar el tipo de HPV podría ayudar a predecir la agresividad de la PRR. Esta enfermedad sería más grave cuando es causada por el HPV tipo 11.

El cáncer cervical es el único cáncer asociado con el HPV para el cual se recomienda la detección sistemática de este virus. En la actualidad, no se realiza de manera rutinaria la detección o evaluación por cáncer causado por HPV en los varones. En el 40% de los casos, el cáncer de pene está vinculado con el HPV, principalmente el HPV-16. Hasta el momento no existe ningún método para la detección de cáncer de pene y no se recomienda la detección del HPV en el pene. Se conoce muy poco sobre la historia natural de la infección por HPV y la aparición de la neoplasia intraepitelial del pene (NIP) o el cáncer de pene. La NIP no podría ser diagnosticada mediante citología, y requiere una biopsia. Generalmente, el cáncer de pene vinculado con el HPV tiene buen pronóstico. Hay que tener en cuenta que las parejas mujeres de varones con cáncer de pene HPV positivo tienen mayor riesgo de lesiones cervicales de alto grado. La mayoría de los casos de cáncer anal están vinculados con el HPV, y es el segundo cáncer relacionado con el HPV más frecuente. El HPV-16 es el genotipo que se encuentra con mayor frecuencia en el cáncer anal. El riesgo de este tipo de cáncer es significativamente más alto en los varones que tienen sexo con varones, y se estima que la incidencia en este grupo sería equivalente a la del cáncer cervical en una población en la que no se realiza detección sistemática. La citología anal se indica actualmente para detectar cáncer anal en poblaciones de alto riesgo, y en caso de hallazgos anormales, se deben realizar otros estudios complementarios. El valor predictivo de la citología anal anormal para predecir la displasia anal puede llegar a ser de casi el 95%. La citología anal se debe ofrecer únicamente si están disponibles otros estudios complementarios y si existe

la posibilidad de tratamientos eficaces. Los métodos de detección para el HPV no tendrían utilidad clínica para la detección de cáncer anal entre los varones que tienen sexo con varones. La infección por HPV está vinculada con diversos cánceres de cabeza y cuello, particularmente el HPV-16. En los Estados Unidos, el cáncer de cabeza y cuello HPV positivo sería el tipo de cáncer asociado con el HPV más frecuente. No habría ningún método de identificación estandarizado para la detección precoz de este tipo de cáncer. La utilidad clínica de la detección del HPV en el cáncer de cabeza y cuello estaría limitada al abordaje clínico, ya que permite calcular la sensibilidad del cáncer a la radioterapia y la tasa de supervivencia. El carcinoma de células escamosas del escroto ha sido vinculado con el HPV, particularmente con el tipo 16.

La infección por HPV tendría efectos negativos sobre la fertilidad. Sin embargo, no se aconseja realizar de manera rutinaria la prueba de HPV en parejas infértiles.

Discusión y conclusión

La incidencia de HPV anal sería mayor en los varones que tienen sexo con varones que en aquellos que tienen sexo con mujeres. Los estudios sugieren que los varones serían más susceptibles a la reinfección por HPV que las mujeres. En la mayoría de los casos, la reinfección sería asintomática y se resolvería de manera espontánea. No obstante, en un porcentaje importante de sujetos la infección suele persistir varios años. No existe ninguna prueba para el HPV para los varones aprobada por la *Food and Drug Administration*. En los varones, la exactitud de estas pruebas podría verse afectada por la validación, la forma en la que se toman las muestras y el sitio de donde se obtienen. Las pruebas de PCR son las técnicas más usadas y permiten detectar más de 37 genotipos de HPV. Sin embargo, pueden dar falsos positivos. La coinfección simultánea con diferentes tipos de HPV es frecuente, lo que dificulta determinar cuál serotipo es el responsable de la lesión. El eje del pene sería la localización anogenital más frecuente de infección por HPV en los varones heterosexuales. Las pruebas moleculares para la detección del HPV ofrecen la ventaja de ser automáticas. Ninguna prueba puede determinar la evolución de la infección por HPV. En algunos casos, la identificación del ADN del HPV en el tumor no sería suficiente para atribuirle causalidad al virus. Tampoco existe un consenso sobre el papel de los métodos de detección de HPV en los varones. Actualmente, el único método confiable para garantizar la protección contra el HPV en los varones sería la vacunación. Incorporar a los varones al programa de vacunación contra el HPV reducirá la enfermedad y proporcionaría equidad en la prevención.

En conclusión, existen numerosos métodos para la detección del HPV que, a pesar de no estar aprobados para los varones, podrían ser útiles en diversas afecciones asociadas con el HPV masculino.

6 - El Paciente Pediátrico y la Fertilidad Futura: Optimización de los Desenlaces a Largo Plazo de la Salud Reproductiva Masculina

Nassau D, Chu K, Ramasamy R y colaboradores

Donald and Barbra Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York; University of Miami Miller School of Medicine, Miami, EE.UU.

[*The Pediatric Patient and Future Fertility: Optimizing Long-Term Male Reproductive Health Outcomes*]

Fertility and Sterility 113(3):489-499, Mar 2020

En esta reseña se analizaron las afecciones frecuentes en la edad pediátrica asociadas con la infertilidad por factor masculino, la patogénesis y las estrategias para la preservación de la producción de esperma.

A nivel mundial se estima que del 2.5% al 12% de los hombres tienen diagnóstico de infertilidad y contribuyen a la infertilidad de la pareja en el 20% al 70% de los casos. Las tasas más altas de infertilidad masculina se encuentran en África y Europa.

Si bien en la mayoría de los hombres con disminución de la producción de esperma no se encuentra una causa identificable, en un subgrupo de ellos la causa puede rastrearse a la edad pediátrica. La identificación y el tratamiento oportunos de las afecciones pediátricas que pueden afectar la fertilidad podrían disminuir la prevalencia de infertilidad en los hombres y la necesidad de tecnologías de reproducción asistida (TRA), con los costos que conllevan.

En esta reseña se analizaron las afecciones frecuentes en la edad pediátrica asociadas con la infertilidad por factor masculino, la patogénesis y las estrategias para la preservación de la producción de esperma.

Criptorquidia o testículo no descendido

La criptorquidia, o testículo no descendido, consiste en la falta de descenso del testículo al escroto y es el trastorno más común del desarrollo sexual masculino. La prevalencia se estimó entre el 1% y el 4% de los recién nacidos a término, y hasta del 45% de los pretérmino. Puede ser unilateral (60% a 70% de los casos no sindrómicos; 70% del lado derecho) o bilateral, y suele haber antecedentes familiares. Los testículos pueden estar presentes en cualquier lugar a lo largo del camino del descenso normal durante el desarrollo, desde el abdomen hasta justo por encima del escroto. Se asocia con cáncer testicular, torsión y hernia inguinal. La criptorquidia es una enfermedad heterogénea que puede causar efectos nocivos sobre la reproducción masculina, el desarrollo y la función testicular, con depleción de las células germinales. Si bien el momento óptimo de la orquidopexia no está completamente aclarado, hay pruebas sólidas que indican las ventajas de la intervención temprana para maximizar el potencial de fertilidad. Actualmente, las asociaciones de urología estadounidenses y europeas recomiendan la cirugía entre los 6 y 18 meses debido a la disminución de las células germinales observada histológicamente en los testículos mal posicionados de larga evolución. A pesar de los datos histológicos sobre la disminución de los recuentos de células germinales entre los 3 y 6 meses,

los resultados clínicos sugieren un potencial favorable de la fertilidad si la orquidopexia se realiza a los 18 meses. Un tratamiento futuro parece ser el empleo de gonadotrofinas para revertir el daño testicular.

Hipospadias

El hipospadias, que también está vinculado con la infertilidad futura, es un trastorno común del desarrollo del pene, en el cual la apertura de la uretra es proximal a su posición glandular normal, en la parte ventral del pene. La ubicación del meato puede ubicarse en cualquier lugar, desde distal a la corona hasta proximal al perineo, y las ubicaciones más proximales representan una enfermedad más compleja que requiere una reparación complicada. Según la gravedad del hipospadias, puede asociarse con una curvatura ventral, escroto bífido o transposición penoscrotal. Aunque el tejido eréctil es generalmente funcional, la disfunción sexual puede persistir, a pesar de la reparación correctiva, más comúnmente en la enfermedad proximal. El hipospadias puede deberse a una disfunción testicular subyacente intrauterina, que puede explicar el vínculo entre hipospadias y esterilidad. El trastorno se produce en el 0.3% al 0.8% de los nacimientos vivos, y parece estar en aumento. Los estudios poblacionales demostraron un 13% a 21% de reducción en la probabilidad de paternidad, que es superior ante la mayor gravedad del hipospadias. Los factores genéticos subyacentes no se dilucidaron completamente y, aunque hay algunos síndromes asociados con hipospadias, suele presentarse como única alteración en más del 90% de los casos. Se asocia con criptorquidia en hasta el 18% de los pacientes. El desarrollo embriológico del hipospadias tampoco está completamente aclarado. La disminución de la fertilidad puede explicarse por la disfunción sexual que puede manifestarse en la edad adulta, incluso después de la reparación quirúrgica en la edad pediátrica. Al respecto, los hombres informan que son capaces de mantener la función eréctil, el deseo sexual y la sensación, pero pueden experimentar dispareunia por la curvatura residual o disfunción eyaculatoria.

Cáncer pediátrico

En todos los cánceres, los avances terapéuticos permitieron mejorar las tasas de supervivencia hasta cerca del 80%.

Los tratamientos para el cáncer capaces de afectar la fertilidad masculina son la quimioterapia, la radioterapia y la extirpación quirúrgica de los tejidos reproductivos. Los agentes quimioterapéuticos, especialmente los alquilantes, pueden cruzar fácilmente la barrera sangre-testículos y poner en riesgo al tejido testicular. Una estrategia central para limitar los efectos de la radiación comprende, si es posible, la protección gonadal para limitar la exposición a la radiación y disminuir el efecto sobre el crecimiento y la función testicular. Además, si la situación clínica lo permite, puede optarse por la preservación del tejido gonadal con una orquiectomía parcial en lugar de la orquiectomía radical. Se debe ofrecer la preservación de la fertilidad a los pacientes

puberales al momento del diagnóstico oncológico. La criopreservación de espermatozoides es el criterio estándar. También, si es posible, la preservación del tejido testicular prepuberal antes de comenzar el tratamiento.

Torsión testicular

La torsión testicular es un cuadro urológico de emergencia que se produce anualmente en 5 de cada 100 000 hombres de entre un año de vida y 25 años. La mayoría de los casos pediátricos se observan en el período perinatal o puberal, y una mutación del gen *RAF1* puede predisponer a los niños a la torsión neonatal. El mecanismo de lesión en la torsión es un evento isquémico que, si no se restaura rápidamente el flujo sanguíneo, puede conducir a la pérdida del testículo. Es crucial la evaluación urgente y la intervención durante la presentación aguda. Las torsiones testiculares diagnosticadas en el período perinatal son extravaginales y, a pesar de la intervención, generalmente se pierde la viabilidad del tejido, mientras que el riesgo de infertilidad no se ha aclarado en las torsiones testiculares intravaginales corregidas. Aunque la mayoría de los estudios parecen indicar que la torsión testicular no está asociada con disminución del potencial de fertilidad, hay discordancias que hacen necesario el asesoramiento al respecto al momento del diagnóstico.

Varicocele

Consiste en la congestión del plexo pampiniforme y puede provocar daño testicular. La prevalencia de varicoceles pediátricos oscila entre el 4.1% y el 35.1%. La edad promedio de consulta es de 15.2 ± 3.5 años. El impacto del varicocele sobre la subfertilidad no se dilucidó completamente, porque la mayoría de los hombres con varicoceles son fértiles. Sin embargo, las indicaciones habituales para la intervención (varicocelectomía o embolización) comprenden tamaños testiculares discrepantes, dolor testicular y alteraciones en los parámetros del espermograma.

Infecciones genitourinarias pediátricas

Las infecciones genitourinarias pediátricas más comunes son la epididimitis aguda/epididimoorquitis y la orquitis crónica, las cuales pueden afectar la fertilidad. Es primordial el diagnóstico adecuado y el tratamiento oportuno para preservar la fertilidad masculina.

Espina bífida

La espina bífida es una enfermedad congénita en la cual la médula espinal del feto no se desarrolla adecuadamente en el útero. La prevalencia en los Estados Unidos es de aproximadamente 25 000 pacientes de entre 0 y 19 años. Las principales causas de infertilidad en el paciente con espina bífida son defectos espermatogénicos y disfunción sexual y eyaculatoria. Las estrategias para la preservación de la fertilidad comprenden TRA si hay parámetros anormales en el espermograma, estimulación vibratoria del pene o electroeyaculación, evaluar la disfunción sexual o eréctil, centrarse en la preservación de la fertilidad y la transición de la atención de pediatría a la vida adulta.

Trastornos genéticos

Los síndromes genéticos comunes diagnosticados en la edad pediátrica que pueden estar asociados con subfertilidad comprenden el síndrome de Klinefelter (SK) y la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

El SK comprende un conjunto de síntomas asociados con un cromosoma X adicional en los varones, vinculado con azoospermia no obstructiva e hipogonadismo hipergonadotrópico. El cariotipo más frecuente es 47, XXY, que se observa en el 80% al 90% de los pacientes con SK. Se recomienda la evaluación de fertilidad en la adolescencia, considerar la preservación de la fertilidad cuando se encuentre espermatozoides en la eyaculación y el uso de moduladores selectivos del receptor de estrógenos o inhibidores de la aromatasas para aumentar los niveles de testosterona.

La HSC es un grupo de trastornos autosómicos recesivos producidos por deficiencias enzimáticas en la vía de la esteroidogénesis suprarrenal, que conducen a la alteración de la biosíntesis de cortisol. Las concentraciones de andrógenos suprarrenales aumentadas en los hombres afectados pueden provocar hipogonadismo hipogonadotrópico. Uno de los factores principales que influyen en la fertilidad masculina son los tumores de restos suprarrenales testiculares benignos, que se presentan en el 27% al 47% de los casos y pueden generar daño testicular y afección obstructiva. Es posible mejorar la fertilidad a largo plazo de estos pacientes mediante la terapia de reemplazo con corticoides, que permite disminuir la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la angiotensina II, y evitar la aparición de estos tumores. Con el tratamiento adecuado, rara vez se necesita la recuperación quirúrgica del esperma, aunque todavía debería ofrecerse la criopreservación de espermatozoides debido al riesgo de progresión de los tumores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163392

7 - Agentes Novedosos para el Tratamiento del Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico: Guía Práctica para Urólogos

Thangasamy I, Kwan E, Murphy D y colaboradores

Peter MacCallum Cancer Centre, Victoria; Monash University, Melbourne, Australia

[Novel Agents for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer - A Practice Guide for Urologists]

BJU International 125(3):342-345, Mar 2020

La abiraterona, la enzalutamida y la apalutamida, que actúan sobre el eje de señalización androgénica, son fármacos bien tolerados y altamente eficaces en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico.

En la medida en que agentes como el docetaxel se convirtieron en la opción de primera línea para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible

metastásico (CPHSM), la vigilancia y control de los pacientes pasó a ser responsabilidad esencial de los oncólogos clínicos, mientras que la participación de los urólogos quedó limitada a otorgar apoyo en casos específicos. No obstante, el advenimiento de los novedosos fármacos bloqueantes del eje de señalización androgénica (ESA) ha permitido a los urólogos retomar su papel principal en el control de la enfermedad.

Este grupo de fármacos comenzó a ser estudiado en el CPHSM con base en el principio según el cual la inhibición potente del ESA podría mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, en fases de la enfermedad con predominio de clones tumorales dependientes de andrógenos y, paralelamente, disminuir los requerimientos de quimioterapia citotóxica. Aunque informes citados han establecido la eficacia, el perfil de seguridad y los requisitos de vigilancia asociados, los autores de la presente revisión enfatizaron la necesidad de que los especialistas se familiaricen con estas sustancias. Por ello, plantearon como objetivo resumir varios aspectos clave de la práctica clínica, la vigilancia y la conducta frente a los efectos adversos de tres novedosos fármacos con acción sobre el ESA: la abiraterona, la enzalutamida y la apalutamida.

Abiraterona

La abiraterona inhibe selectiva e irreversiblemente a la enzima del sistema citocromo P450 17A1, esencial en la biosíntesis androgénica. Los estudios *Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy* (STAMPEDE) y LATITUDE, que evaluaron el efecto de la abiraterona con prednisona a dosis baja más terapia de privación androgénica (TPA) frente a TPA sola, en participantes con diagnóstico nuevo de CPHSM de alto riesgo, demostraron que la combinación de abiraterona con prednisona y TPA redujo el riesgo de mortalidad en 38% (*hazard ratio* [HR]: 0.62, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.53 a 0.71), y aumentó la supervivencia global (SG), a 3 años, en 14%, frente a la TPA sola. A pesar de ello, la abiraterona se asocia con incremento en dos órdenes de magnitud en el riesgo de hipertensión arterial, y de tres órdenes de magnitud en el riesgo de toxicidad cardíaca y hepática, frente a la monoterapia con TPA; por ello, debe evitarse en pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática previa y diabetes lábil, debido al uso concomitante de la prednisona. En este contexto, la prednisona no funciona como agente modificador de la enfermedad; por el contrario, se administra para contrarrestar los efectos adversos del exceso mineralocorticoideo (principalmente hipertensión, retención de líquidos e hipopotasemia).

Enzalutamida

La enzalutamida es un antiandrógeno de segunda generación, con múltiples mecanismos de acción, que, además de inhibir la unión de la testosterona al receptor androgénico (RA), bloquea la translocación

nuclear del RA y la transactivación del ADN. El ensayo ARCHES (que evaluó el efecto de la enzalutamida más TPA frente a placebo más TPA, en pacientes con CPHSM) y el ensayo ENZAMET (enzalutamida en TPA de primera línea en cáncer de próstata metastásico), informaron el beneficio terapéutico de la enzalutamida combinada con TPA, frente a TPA sola y TPA junto a un antiandrógeno no esteroide, respectivamente; se observó retardo del 61% en la progresión radiográfica de la enfermedad o muerte (HR: 0.39, IC 95%: 0.3 a 0.5), sin importar el volumen del tumor ni el tratamiento previo con docetaxel. De igual forma, los hallazgos revelaron 33% de aumento en la SG (HR: 0.67, IC 95%: 0.52 a 0.86).

En cuanto a los efectos adversos, la enzalutamida se relaciona con riesgo bajo, pero significativo, de convulsiones; además, se ha descrito la presencia de fatiga clínicamente relevante y alteraciones cognitivas en el 25% y el 14% de los pacientes, respectivamente. Este aspecto del fármaco, frente a otros inhibidores del ESA, debe ser tomado muy en cuenta, especialmente en pacientes de edad más avanzada.

Apalutamida

La apalutamida es un antagonista no esteroide selectivo del RA; el estudio TITAN (que comparó apalutamida más TPA frente a TPA sola, en pacientes con CPHSM) informó que la combinación de apalutamida con TPA redujo el riesgo de progresión radiográfica en 52% (HR: 0.48, IC 95%: 0.39 a 0.60), así como el riesgo de mortalidad en 33% (HR: 0.67, IC 95%: 0.51 a 0.89). Los efectos adversos específicos, bien descritos en comunicaciones previas, incluyen urticaria (típicamente macular o maculopapular) e hipotiroidismo; no obstante, un estudio reveló la asociación entre el uso de apalutamida y el incremento de enfermedad cardíaca isquémica, al comparar con placebo (4.4% frente a 1.5%).

Conclusiones

Los resultados favorables obtenidos con los bloqueantes del ESA representan un cambio profundo en la práctica urológica; en este sentido, la abiraterona ha sido incorporada en los lineamientos de diversas sociedades internacionales para el tratamiento del CPHSM (entre las cuales se incluyen la *National Comprehensive Cancer Network*, la *European Association of Urology* y la *European Society for Medical Oncology*). A juicio de los investigadores, es de esperar que la enzalutamida y la apalutamida sean igualmente añadidas a dichos lineamientos en el futuro próximo.

Sin embargo, advirtieron que, en ausencia de ensayos comparativos directos, la selección de los fármacos apropiados dependerá, en gran medida, de la presencia de comorbilidades, el perfil de efectos adversos de

cada droga y la facilidad de acceso al tratamiento. Más aún, las consecuencias clínicas de la inhibición a largo plazo del ESA (que no se conocen del todo), y el efecto del tratamiento esteroide prolongado, requerido junto con la abiraterona, también son factores a sopesar cuidadosamente.

La repercusión de la TPA sostenida sobre la fisiología ósea, la biología tumoral y la secuenciación óptima luego de la progresión de la enfermedad después del uso de alguno de estos agentes, requieren mayor investigación, la cual ha de ser prioritaria, según insistieron los investigadores. En los ensayos enfocados en el bloqueo del ESA, se mantuvo la administración de la TPA tradicional, y la información actual proviene de dichos estudios; por ello, en el futuro se ha de explorar el efecto de los regímenes que no incluyan la TPA tradicional, o que la empleen de modo intermitente, en particular por la toxicidad relacionada con el uso crónico.

En resumen, los investigadores destacaron la facilidad de administración, la tolerancia y la eficacia de la abiraterona, la enzalutamida y la apalutamida, así como su utilidad en el campo de las opciones terapéuticas del CPHSM. Enfatizaron la importancia del compromiso de los urólogos en este novel panorama, mediante la comprensión y la experiencia más amplia de las posibilidades asociadas con estos fármacos. De esta manera, lograrán participar y contribuir sustancialmente en la toma de decisiones, junto a los oncólogos clínicos, en el abordaje multidisciplinario de los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163391

8 - Estudio Comparativo entre Mirabegron y Solifenacina en Mujeres con Vejiga Hiperactiva luego de la Cirugía para Incontinencia Urinaria por Estrés

Özkidik M, Coskun A, Hamidi N y colaboradores

International Brazilian Journal of Urology 45(4):782-789, Jul-Ago 2019

La incontinencia urinaria comprende tres tipos: por estrés, de urgencia y mixta. La incontinencia urinaria por estrés (IUE) se origina en la alteración del soporte pélvico y vaginal de la uretra y se asocia con el envejecimiento y la disminución de los niveles de estrógeno en el período perimenopáusicos. Si el entrenamiento del piso pélvico de la uretra femenina fracasa, se considera el tratamiento quirúrgico.

La vejiga hiperactiva (VH) comprende la urgencia urinaria, con incontinencia urinaria de urgencia (IUU) o sin ella, generalmente acompañada de frecuencia urinaria y nocturia. La IUU se caracteriza por los síntomas de VH ya mencionados más incontinencia urinaria. Puede presentarse sola o con IUE, que se define como incontinencia urinaria mixta. En las pacientes operadas por IUE pueden agravarse los síntomas de VH o presentar IUU.

Durante varias décadas, el tratamiento farmacológico principal para la IUU comprendió los agentes antimuscarínicos, pero la respuesta inadecuada o los efectos adversos graves limitaron su empleo a largo plazo.

El mirabegron es un agonista beta₃ adrenérgico que permite el almacenamiento de orina al relajar el músculo detrusor. Tienen eficacia similar a los antimuscarínicos, pero menos efectos colaterales, como sequedad bucal, constipación, visión borrosa y deterioro cognitivo. En efecto, dada su seguridad y tolerabilidad, se asocia con menor discontinuación a largo plazo.

Respecto de la aparición de síntomas de VH luego del tratamiento quirúrgico de la IUE, el primer paso es descartar la infección urinaria, la obstrucción vesical, la erosión de la malla o la presencia de cuerpos extraños en la uretra o la vejiga. Posteriormente, los síntomas de VH se tratan con agentes antimuscarínicos o agonistas beta₃.

El objetivo de este trabajo fue evaluar si la eficacia y la tolerabilidad de mirabegron son adecuadas en mujeres con VH luego de la cirugía por IUE.

El diseño del estudio fue prospectivo, aleatorizado y a doble ciego e incluyó pacientes de sexo femenino con antecedentes de cirugía por IUE, mayores de 40 años, asignadas al azar a dos grupos. Las pacientes del grupo A (n = 35) recibieron 50 mg de mirabegron una vez al día por vía oral y las del grupo B (n = 36), 5 mg de solifenacina una vez por día por vía oral. El control se efectuó cada 3 meses hasta los 12 meses. Los criterios principales de valoración fueron la eficacia y la seguridad, que un urólogo evaluó en cada visita. También se consideró un criterio principal de valoración el número de micciones cada 24 horas.

Para evaluar la eficacia se utilizaron la *Patient Perception of Bladder Condition* (PPBC) y diarios de las micciones. La escala PPBC les permite a las pacientes clasificar la condición de su vejiga y clasificarla en 1 (ausencia de problemas) hasta 6 (muchos problemas graves). En el diario de micción de 3 días se registraron el número de micciones, el volumen de cada micción, la presencia de episodios de nocturia, la urgencia y la incontinencia. También se utilizó una escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 para evaluar la satisfacción de la paciente después del tratamiento. Para examinar la mejoría de la calidad de vida se emplearon puntajes de calidad de vida relacionada con la salud y de síntomas molestos.

La seguridad se evaluó mediante signos vitales, como fiebre, frecuencia cardíaca y presión arterial, electrocardiograma y análisis de laboratorio en sangre y orina. Se registraron los efectos adversos.

Participaron 71 pacientes; 9 fueron excluidas por no concurrir a las visitas de control. También se evaluaron los datos de las 62 pacientes restantes. La edad promedio fue de 48.2 ± 3.8 años. Solo el 33% había recibido tratamiento previo para los síntomas de la VH. Nueve pacientes refirieron síntomas nuevos de VH. La duración promedio de los síntomas de VH fue de 5.9 ± 2.9 meses y entre la cirugía por IUE y la inclusión en el protocolo de estudio, de 26 meses.

Los autores evaluaron varios parámetros para comparar la eficacia de ambos fármacos para el tratamiento de la VH en mujeres operadas por IUE. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los valores iniciales de ambos grupos en ningún parámetro. Los resultados posteriores al tratamiento fueron similares en el grupo A y B. El grupo tratado con mirabegron mostró resultados ligeramente mejores respecto del número de micciones por día, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los datos obtenidos de las pacientes (PPBC y EVA) señalaron que el mirabegron fue similar a la solifenacina y la calidad de vida fue similar y mejor que al inicio en ambos grupos.

Con respecto a los efectos adversos, los eventos de hipertensión resultaron más frecuentes en el grupo B, con 12 eventos en 8 pacientes diferentes, pero como fueron temporarios no requirieron discontinuar el tratamiento. En el grupo A se constató taquicardia sinusal asintomática en el electrocardiograma, que no persistió en las visitas de seguimiento. No se detectó prolongación del intervalo QT. No se detectó nefrotoxicidad, hepatotoxicidad ni deterioro cognitivo. Las tasas de infección urinaria fueron similares en ambos grupos y se trataron con antibioticoterapia por vía oral.

Diecisiete pacientes discontinuaron el tratamiento y, en algunos casos, se debió a los efectos colaterales más que a una respuesta inadecuada. La duración promedio del tratamiento fue de 10.8 meses, pero significativamente más larga en el grupo tratado con mirabegron. La mayoría de las pacientes que

discontinuaron el tratamiento pertenecían al grupo de solifenacina (13 de 17.76%) y la causa principal fue la sequedad bucal (11 de 13 pacientes). Cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento con mirabegron debido a efectos colaterales, en particular, cefaleas y nasofaringitis. Los autores destacan que, en general, el mirabegron fue mejor tolerado que la solifenacina.

La incontinencia urinaria puede tratarse con las diferentes opciones terapéuticas, aunque se observan efectos colaterales en cada opción y casos clínicos que conllevan desafíos. Según los autores, uno de los aspectos más problemáticos del tratamiento de la incontinencia urinaria es la tasa baja de satisfacción de las pacientes y los efectos colaterales graves en el tratamiento prolongado.

Los autores realizaron el presente estudio con el objetivo de determinar si el mirabegron es seguro y eficaz en mujeres operadas por IUE en comparación con la solifenacina respecto de la terapia antimuscarínica ampliamente aceptada para tratar los síntomas de VH. Los investigadores señalan que varios estudios demostraron la eficacia de mirabegron, pero la mayoría se enfocó en la IUU pura o en la incontinencia urinaria mixta, con un componente predominante de síntomas de VH. Este estudio se enfocó en una población diferente. Luego de la cirugía por IUE, los síntomas de VH nuevos, persistentes o agravados reducen la tasa de satisfacción de las pacientes si no se tratan en forma correcta. Los estudios urodinámicos muestran que en estas pacientes se observa hiperactividad del detrusor. La causa no está confirmada, pero un mecanismo posible es la adaptación de este músculo al incremento de la resistencia de la uretra secundaria a la cirugía para la IUE. Estas pacientes requieren tratamiento prolongado para los síntomas de VH, por lo que mirabegron parece una buena opción en estos casos porque es bien tolerado.

Los resultados del presente estudio mostraron que mirabegron resultó eficaz para el tratamiento de los síntomas de VH luego de la cirugía por IUE. La evaluación de la seguridad mostró resultados similares para ambos fármacos, pero el mirabegron fue mejor tolerado luego de 6 meses de tratamiento, cuando la mayoría de las pacientes tratadas con solifenacina refirieron sequedad bucal o constipación. Los autores destacan que los efectos colaterales relativamente leves y aceptables del mirabegron hacen que sea un fármaco aceptado para el tratamiento a largo plazo.

El mirabegron resultó seguro, eficaz y bien tolerado para el tratamiento prolongado de los síntomas de VH en mujeres luego de la cirugía por IUE.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/162773

9 - Abiraterona y Enzalutamida en el Cáncer de Próstata Metastásico

Thiery-Vuillemin A, Poulsen M, Reid A y colaboradores

European Urology 77(3):380-387, Mar 2020

Aproximadamente, el 90% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico responde bien al tratamiento de privación androgénica, en tanto que en el 20% de los casos se detecta cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) dentro de los 5 años de evolución. El CPRC con metástasis (CPRCm) tiene una supervivencia de 5 años en casi el 30% de los pacientes. El CPRCm se caracteriza por el agravamiento de los síntomas, el aumento del dolor y el deterioro progresivo de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Hasta 2010, el docetaxel fue el tratamiento estándar del CPRCm. A partir de entonces, han aparecido tratamientos no citotóxicos que pueden tener impacto positivo en los resultados informados por los mismos pacientes.

La enzalutamida y el acetato de abiraterona actúan sobre la transmisión de señales androgénicas, retrasan la progresión radiológica, aumentan la supervivencia, mejoran la CVRS y alivian el dolor en los pacientes con CPRCm libres de quimioterapia, en comparación con placebo asociado o no con prednisona. Sin embargo, pocos estudios han examinado el impacto de estos tratamientos en las condiciones de la práctica diaria.

El AQUARiUS fue un estudio en fase IV, de 12 meses de duración, que comparó el efecto de la abiraterona y la enzalutamida sobre los resultados informados por los mismos pacientes con CPRCm, sin quimioterapia, en el contexto de la práctica diaria. A los 3 y a los 6 meses, el análisis provisorio de este estudio había mostrado mejores resultados con la abiraterona que con la enzalutamida en los dominios de cognición y fatiga.

El AQUARiUS fue un estudio multicéntrico, en fase IV, prospectivo, de 12 meses de duración, no aleatorizado, en los que urólogos observaron a dos cohortes. Se llevó a cabo en Dinamarca, Francia y el Reino Unido. El estudio fue aprobado por el comité de ética o por el comité revisor institucional de cada centro, de acuerdo con las regulaciones locales. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Se consideraron candidatos para el estudio los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de próstata, enfermedad metastásica y resistencia al tratamiento de castración. También se requería que los pacientes recibieran abiraterona o enzalutamida para el tratamiento del CPRCm sin síntomas o con síntomas leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica. Se excluyeron los pacientes que habían recibido quimioterapia en los 12 meses previos.

El médico tratante tomó la decisión de prescribir abiraterona o enzalutamida. En forma prospectiva se registraron los datos clínicos y demográficos. Los cuestionarios autoadministrados incluyeron

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

el *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function* (FACT-Cog), el *Brief Fatigue Inventory-Short Form* (BFI-SF), el *Brief Pain Inventory -Short Form* (BPI-SF) y el *European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30).

Los criterios principales de valoración fueron el cambio promedio en los puntajes desde el inicio y el porcentaje de pacientes que presentó al menos empeoramiento clínicamente significativo (ECS) durante el estudio. Las diferencias se informaron como medias más desviaciones estándares (DE), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para el caso de variables continuas y como *odds ratio* (OR), con sus IC 95% para las variables binarias.

Los criterios secundarios de valoración incluyeron el tiempo en meses hasta el ECS de los síntomas y la prevalencia de eventos adversos informados por los pacientes.

Inicialmente, se determinó que sería necesario un número de 211 pacientes, distribuidos de manera equilibrada en los grupos, para detectar un empeoramiento ≥ 0.5 DE entre los tratamientos, con un 85% de potencia y con un nivel del 5% de significación. Los análisis de los criterios principales se hicieron por intención de tratar. Los análisis de sensibilidad se efectuaron en la población con censura estadística (por ejemplo, cambio de tratamiento durante el estudio). Los análisis de mediciones múltiples se utilizaron para las variables continuas (modelos lineales) y binarias (modelos logísticos), ajustados a las características basales. En el análisis de Kaplan-Meier exploratorio se utilizaron los datos del período completo del estudio, para determinar el tiempo transcurrido hasta que el primer paciente presentara ECS en cada grupo.

Inicialmente, se seleccionaron 226 pacientes: 211 fueron incluidos en el estudio ($n = 105$ en el grupo de abiraterona; $n = 106$ en el grupo de enzalutamida). Las características basales fueron similares en ambos grupos. El 81% de los participantes completó los cuestionarios al final del estudio.

La duración del tratamiento (media \pm DE) fue de 38.3 ± 17.2 semanas en el grupo de abiraterona y de 38.7 ± 18.2 semanas en el grupo de enzalutamida. El 97% del grupo de abiraterona utilizó la dosis habitual del fármaco (1000 mg), mientras que lo hizo el 95% del grupo de enzalutamida (160 mg). El 5% de los pacientes requirió al menos una reducción de la dosis. En los 12 meses del estudio, el tratamiento se suspendió en el 40% del grupo de abiraterona y el 36% del grupo de enzalutamida. Las razones principales para la suspensión fueron la progresión de la enfermedad y la toxicidad.

No hubo diferencias significativas entre las cohortes con respecto a los puntajes basales informados por los pacientes. Después del tratamiento se encontraron diferencias significativas a favor del grupo de abiraterona para varios ítems, especialmente cognición, fatiga, inapetencia y náuseas. En general, menos pacientes del grupo de

abiraterona presentaron al menos un episodio de ECS, en comparación con el grupo de enzalutamida. Estas diferencias se observaron en el primer mes de tratamiento. En el análisis de Kaplan-Meier, el momento de aparición del primer evento de ECS fue significativamente más tarde en el grupo de abiraterona. En el análisis de sensibilidad (con incorporación de los datos con censura estadística), los resultados no se modificaron significativamente.

El 69% de los pacientes del grupo de abiraterona presentó al menos un evento adverso, frente al 77% del grupo de enzalutamida. La presencia de fatiga y de astenia fue menor en el grupo de abiraterona. Al menos un evento adverso grave se registró en el 23% del grupo de abiraterona y en el 26% del grupo de enzalutamida. Los eventos adversos llevaron a la suspensión del tratamiento en el 5% de los pacientes tratados con abiraterona, frente al 11% de los sujetos asignados a enzalutamida. Los eventos adversos graves más frecuentes fueron las infecciones, las complicaciones renales y los trastornos urinarios. Se registraron 5 muertes en el grupo de abiraterona y 7 en el grupo de enzalutamida, pero ninguna se consideró relacionada con el tratamiento.

El estudio AQUARIUS comparó el impacto de la abiraterona frente a la enzalutamida en los puntajes informados por los pacientes con CPRCm, durante 12 meses, en el contexto de la práctica diaria. El estudio demostró que la abiraterona se asoció de manera consistente con menor alteración cognitiva y menos fatiga que la enzalutamida, y que estas diferencias aparecieron precozmente durante el tratamiento. La proporción de pacientes tratados con abiraterona que presentó ECS de las alteraciones cognitivas y la fatiga fue significativamente menor que en el grupo de enzalutamida. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos para los ítems relacionados con el dolor.

Según los autores, el presente fue el primer estudio en brindar datos comparativos de eficacia y seguridad para abiraterona y enzalutamida en el contexto de la práctica diaria. La importancia de determinar el impacto de estos tratamientos se basa en que la mejoría de los puntajes informados por los pacientes se asocia con significativamente mayor supervivencia general y supervivencia libre de progresión radiológica.

Las fortalezas del estudio fueron el tamaño amplio de la muestra, el uso de cuestionarios validados y los análisis de sensibilidad, en tanto que sus debilidades abarcaron el diseño de observación, la falta de aleatorización y la falta de corrección formal para comparaciones múltiples.

En conclusión, a los 12 meses del inicio del estudio AQUARIUS se verificó que los pacientes con CPRCm, tratados con abiraterona, presentaron menos efectos adversos (alteraciones cognitivas, fatiga) que aquellos asignados a enzalutamida.

10 - Tratamiento Conservador del Cáncer de Próstata

Chandrasekar T, Herrera-Caceres J, Klotz L

Archivos Españoles de Urología 72(2):157-166, Mar 2019

Desde 2002, la vigilancia activa (VA) para pacientes con cáncer de próstata (CP) de bajo riesgo fue la conducta estándar, ya que ofrece el beneficio de preservar la calidad de vida y garantizar un tratamiento eficaz, si es necesario, con una tasa de metástasis y mortalidad comparables a la radioterapia o a la cirugía. Mediante la VA se realiza un seguimiento a largo plazo con evaluación longitudinal del antígeno prostático específico (PSA, por su sigla en inglés), imágenes y biopsia. Este enfoque permite la reclasificación del riesgo y seleccionar los pacientes adecuados que requieren cirugía. Ya que los estudios han demostrado que la VA funciona en pacientes con enfermedad de bajo riesgo, se ha elevado el interés por extender las indicaciones a individuos con un riesgo mayor.

En la clasificación de riesgo intermedio se encuentran individuos con un riesgo más elevado de progresión clínica que el de aquellos con bajo riesgo o grado de Gleason (GG) 1; sin embargo, muchos tienen una enfermedad indolente y es probable que se mantengan estables durante años, cumpliendo la definición de cáncer clínicamente insignificante. Lo importante es identificar este subconjunto de pacientes mediante una adecuada estratificación de riesgo que incluya análisis genéticos e imágenes diagnósticas. La justificación del tratamiento conservador de la enfermedad de riesgo intermedio se basa en la historia natural del CP en la mayoría de los pacientes, no solo en aquellos con cáncer de bajo riesgo.

El CP de riesgo intermedio es una enfermedad heterogénea, tanto por su clínica como por su genética, lo que produce limitaciones a la hora de clasificarlo. Varias pautas, entre las que se cuentan las de la *European Association of Urology*, recomiendan la VA para pacientes de riesgo intermedio "seleccionados". Sin embargo, no hay un consenso claro sobre cuáles son los candidatos ideales con CP de riesgo intermedio para VA.

La presente fue una revisión de las indicaciones para el tratamiento conservador en individuos con CP de grado intermedio.

La identificación adecuada de hombres con CP de riesgo intermedio es la clave para el inicio exitoso de la VA en esta cohorte. Los criterios son los siguientes: Edad: la edad avanzada se asocia con mayor riesgo de CP de alto grado (lo que refleja, posiblemente, el efecto de la carga mutacional acumulada a lo largo del tiempo), pero no es un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad. Dado que los beneficios sobre la calidad de vida al evitar la intervención radical son más importantes en los jóvenes (preservación de la función eréctil y la eyaculación precoz, por ejemplo), la VA se considera una buena herramienta en este grupo, aunque hay mayor riesgo de progresión clínica. Por lo tanto, la VA en jóvenes es una opción que se debe

ofrecer con precaución y con un seguimiento estricto a corto y largo plazo.

Porcentaje de Gleason 4: tiene importantes implicaciones clínicas. El patrón mínimo de Gleason 4 en la biopsia preoperatoria se asocia con una enfermedad favorable en el momento de la prostatectomía radical (PR). El 66% de las personas con biopsia GG1 tenían GG1 en la clasificación quirúrgica; sin embargo, se ha observado que en algunos pacientes el GG es mayor al hacer la PR que el que mostraba la biopsia. En ausencia de otros factores de riesgo, una pequeña cantidad de Gleason 4 puede no conferir un riesgo significativo según el puntaje CAPRA. En este sistema de estratificación de riesgo, un puntaje de 0 a 2 indica bajo riesgo; de 3 a 5, riesgo intermedio, y de 6 a 10, alto riesgo. Es importante destacar que GG2 agrega un punto CAPRA en comparación con 3 + 3. Con base en esto, los hombres con < 10%-20% del patrón de Gleason 4 en el momento de la biopsia de próstata y enfermedad GG2 pueden considerarse para la VA, mientras que los pacientes con mayor volumen de patrón de Gleason 4 o enfermedad GG3 deben ser tratados en la mayoría de los casos.

PSA: valores de PSA entre 10 y 20 incluye al paciente en la categoría de riesgo intermedio. La densidad del PSA (PSAD), que representa el volumen de la próstata, más alta se asocia con mayor tasa de reclasificación a una enfermedad de mayor grado. Esto implica que los hombres con valores de PSA más altos de lo esperado, en relación con su volumen de próstata, pueden albergar una enfermedad de mayor grado que no se identificó en la biopsia inicial. Los hombres con una PSAD más alta deben ser evaluados mediante resonancia magnética y biopsias específicas y sistemáticas.

Raza/etnia: los hombres afroamericanos/canadienses tienen tasas más elevadas de CP agresivo y peores resultados oncológicos. En esta población, si la enfermedad de bajo riesgo se confirma de manera confiable, la VA es una opción segura, pero se debe poner al tanto al paciente de la mayor posibilidad de tener un aumento en el grado de cáncer.

Genética: algunos defectos genéticos predisponen a un CP más agresivo, sobre todo aquellos que portan algunas mutaciones específicas de la línea germinal tienen un riesgo particularmente alto. La mutación de los genes *HOXB13* y *BRCA*, entre otras, se asocian con un inicio más temprano del CP, enfermedad más agresiva en el momento del diagnóstico y peores resultados clínicos. El estado de la mutación *BRCA* debe tenerse en cuenta en la discusión del tratamiento de la etapa inicial/PCA localizada. Estos pacientes, en particular los portadores de *BRCA2*, deben recibir terapia definitiva, la cual, en la mayoría de los casos, es la PR.

Si bien la presentación fenotípica de los hombres con enfermedad de riesgo intermedio sigue siendo similar, sus diferencias genómicas permiten la estratificación del riesgo. Un puntaje genético favorable proporciona tranquilidad significativa a los hombres que consideran VA.

Hasta la fecha, se han realizado tres ensayos controlados aleatorizados que definen el beneficio de la terapia definitiva inmediata (PR) o el tratamiento conservador del CP localizado (VA). En el estudio *Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial* (PIVOT), 731 hombres con CP localizado fueron asignados aleatoriamente para someterse a PR u observación. El seguimiento fue de 19.5 años (mediana 12.7 años) y la PR no redujo de forma significativa la mortalidad general o específica por cáncer, en comparación con la VA. Sin embargo, en el análisis de subgrupos de los 249 hombres con CP de riesgo intermedio, la PR se asoció con mejor supervivencia general en comparación con la observación. El estudio *Scandinavian Prostate Cancer Group 4* (SPCG-4) comparó prospectivamente la PR con la VA en el CP localizado temprano durante un período de 18 años. Si bien la mortalidad general y específica por cáncer fue mayor en el grupo de VA, cabe señalar que no se ofreció intervención o tratamiento a los pacientes que progresaron. En los 281 hombres con riesgo intermedio, la PR se asoció con una reducción absoluta de la mortalidad general, la tasa de mortalidad por CP y el riesgo de metástasis. El estudio aleatorizado *Prostate Testing for Cancer and Treatment* (ProtecT) comparó la PR, la radioterapia de haz externo y la VA en hombres con CP localizado. La VA se realizó de manera *ad hoc*, sin un protocolo de seguimiento riguroso, e incluyó pacientes con CP de riesgo intermedio y alto. No hubo diferencia en la supervivencia global o específica por cáncer a 10 años entre las tres cohortes.

A pesar de tener tasas de progresión más altas, el resultado de supervivencia no fue significativamente diferente.

Las conclusiones de estos estudios aleatorizados deben ser moderadas con sus limitaciones. No incorporaron resonancia magnética en la evaluación de los pacientes. Los participantes del grupo conservador del PIVOT y del SPCG-4 se trataron con VA, sin series de biopsias o imágenes, y no hubo oportunidad para una intervención radical.

Existen otros estudios prospectivos con resultados opuestos entre ellos. Sin embargo, es importante indicar que muchos de estos se realizaron sin el beneficio de los avances más recientes en imágenes y en la evaluación de riesgos genéticos. El uso de resonancia magnética multiparamétrica ha cambiado drásticamente el tratamiento del CP y se ha convertido en una parte central de los protocolos de VA.

En resumen, se deben considerar los siguientes subconjuntos de pacientes de riesgo intermedio como buenos candidatos para VA: GG1 con PSA entre 10 y 20, particularmente con densidad de PSA ≤ 0.15 ; GG2 con $\leq 5\%$ patrón 4; GG2 con 5% a 10% de patrón 4, con una resonancia magnética negativa; GG2 con 5% a 10% de patrón 4, con una resonancia magnética positiva (Pirads 4-5), con una biopsia dirigida que muestra GG1 o ningún cáncer; GG2 con un puntaje favorable de riesgo genético basado en tejidos (y preferiblemente una RM negativa).

La VA no es apropiada para hombres con CP de riesgo intermedio de gran volumen (identificados, por ejemplo, en resonancia magnética), para aquellos con un puntaje genético alto en ensayos basados en tejidos, o para aquellos con una alta proporción de patrones 4 o 5.

Los beneficios de la VA la convierten en una opción atractiva para pacientes seleccionados con CP de riesgo intermedio. Los biomarcadores clínicos, genómicos y radiológicos son la clave para la estratificación adecuada de riesgos y la selección correcta de pacientes.

 + Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/163382

11 - Nuevas Técnicas de Evaluación en Oncología Urológica

Rodríguez Cabello M, Sanz Migueláñez J, Platas Sancho A y colaboradores

Archivos Españoles de Urología 73(1):1-10, Ene 2020

En la actualidad, uno de los métodos más empleados para el diagnóstico del cáncer de próstata es la resonancia magnética prostática multiparamétrica (RMNmp), aunque los pacientes que hayan recibido un resultado positivo en la prueba de antígeno prostático específico (APE) o tacto rectal aún deben ser sometidos a una biopsia prostática guiada por ecografía. La información clínica disponible en la actualidad recomienda el diagnóstico principal de cáncer de próstata mediante RMNmp, previo a la realización de una biopsia.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia del Sistema de Información y Reporte de Imágenes de Próstata, versión 2 (PI-RADSv2), propuesto por una asociación médica para la detección del cáncer de próstata en una cohorte de pacientes sometida a este estudio y, además, a biopsia prostática guiada por ecografía transrectal.

Se diseñó un estudio descriptivo y de observación que empleó los resultados de 87 pacientes con cáncer de próstata presunto (valores elevados de APE o tacto rectal sospechoso), sometidos a biopsia de próstata transperineal y por fusión. Se seleccionaron pacientes con tacto rectal sospechoso, APE > 4 ng/ml, densidad de APE > 0.15 y *ratio* de APE libre/total < 0.10 .

Se empleó un equipo de resonancia magnética nuclear (RMN) de 1.5 T sin antena endorrectal y un protocolo de secuencias morfológicas T2 de alta resolución, además de estudio de difusión y perfusión prostáticas. Un profesional experto en radiología urológica revisó las imágenes. La clasificación de Gleason adaptada se utilizó para evaluar los resultados histopatológicos; también se usó la clasificación de PI-RADSv2. Se emplearon datos de biopsias realizadas entre febrero de 2016 y julio de 2018, de forma transperineal, con anestesia general. Se consideraron significativos todos los tumores con puntaje Gleason 7 (3 + 4) o superior y se consideraron tumores de alto riesgo aquellos con puntaje Gleason 8 o superior.

Para analizar la relación entre el cáncer de próstata y los diferentes estadios PIRADS se empleó la prueba de *chi* al cuadrado, entre otras pruebas estadísticas.

Cincuenta y seis pacientes (64.37% del total de la muestra) tuvieron tumores malignos graves. La edad promedio fue de 67.89 ± 7.42 años; los niveles de APE promedio fueron de 9.15 ± 7.85 ng/ml y el volumen prostático fue de 54.05 ± 22.92 cc. Treinta y siete pacientes tuvieron al menos una biopsia prostática transrectal sistemática previa, todas con resultados negativos. De estos 37 pacientes, 22 presentaron malignidad en cualquiera de sus estadios, 14 tuvieron tumores graves y solo 2, tumores de alto riesgo. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la probabilidad de malignidad respecto de una nueva biopsia dirigida y una biopsia prostática previa ($p = 0.142$).

Se hallaron 124 lesiones por RMNmp con una asociación estadísticamente significativa entre el puntaje Gleason y el puntaje PIRADS. En la biopsia sistemática se hallaron tumores malignos en 41 pacientes: 16 eran tumores clínicamente graves y 5, tumores de alto riesgo. El grado de malignidad y el puntaje PIRADS tuvieron una concordancia superior al 80% en todos los casos, en tanto que el 11.9% de los pacientes no recibió un diagnóstico, aunque en estos casos ninguno de los tumores fue grave.

Mediante el análisis de variables múltiples se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tumor en cualquiera de sus estadios con el puntaje PIRADS y el diámetro máximo de la lesión descrita en la RMNmp ($p < 0.001$ para ambos casos). Mediante la prueba de *chi* al cuadrado se determinó una asociación estadística entre tumor y tumor grave ($p < 0.001$), aunque esta relación no se halló para los tumores de alto riesgo ($p < 0.001$). Se verificó una relación lineal y estadísticamente significativa entre la clasificación PIRADS y la malignidad ($p < 0.001$), con una relación de prevalencias de 4.10 para PIRADS IV y 5.07 para PIRADS V, respecto de PIRADS III.

La evaluación mediante RMNmp permite estatificar el cáncer de próstata y mejorar la detección de tumores, aunque se estableció que en aproximadamente el 25% de los pacientes el diagnóstico se subestima. En todos los pacientes con tacto rectal sospechoso y APE elevado se debe realizar una biopsia prostática transrectal sistemática y aleatoria. La biopsia de fusión se emplea en casos de segundas biopsias y en las sucesivas.

Las muestras obtenidas por biopsia representan cerca del 1% de la masa total de la próstata, lo que da una idea de la reducida sensibilidad del método. Además, en la ecografía es dificultoso detectar lesiones isoecoicas y en las zonas anterior, lateral periférica y apical.

La aparición de la RMNmp ha cambiado la estrategia diagnóstica del cáncer de próstata y se emplea antes de la biopsia. En muchos casos, la biopsia suele ser dirigida, lo que permite mejorar la detección. Incluso se ha propuesto la realización de biopsias guiadas por esta técnica y por fusión para el diagnóstico de los pacientes con niveles de APE mayores de 4 ng/ml, con el fin de mejorar la detección de tumores clínicamente graves.

Los autores destacan que se encontraron tumores clínicamente graves en el 37.84% de los pacientes con un resultado negativo previo en la biopsia. Este resultado es similar a lo mencionado en otros estudios que compararon la tasa de detección de la técnica de RMNmp con biopsia TRUS (*transrectal ultrasound*), y se halló que la primera detectó más pacientes con cáncer de próstata, mayor cantidad de tumores graves y menos tumores no graves con menor número de biopsias. Sin embargo, en la actualidad, la tendencia es emplear esta técnica en el caso de que la primera biopsia sistemática haya dado un resultado negativo.

Diversos estudios señalaron que la RMNmp y la biopsia transperineal pueden mejorar la rentabilidad diagnóstica de los tumores malignos respecto de la biopsia transrectal, aunque este dato no fue estadísticamente significativo en este trabajo. Algunos autores realizaron la comparación entre la biopsia sistemática y la biopsia dirigida por fusión y concluyeron que el rendimiento diagnóstico es mayor con esta última. Con el uso de la RMNmp aumenta el diagnóstico de los tumores graves en comparación con la biopsia sistemática, en tanto que pocos trabajos establecieron la ausencia de relación entre el grado tumoral y los estadios PIRADS; por el contrario, se ha señalado que existe una correlación entre los estadios PIRADS y la probabilidad de detección y el grado de malignidad. En este trabajo se halló una relación estadísticamente significativa entre la probabilidad de malignidad y la escala PIRADS.

En la actualidad, la RMNmp solo ha demostrado buena correlación para el diagnóstico de los tumores clínicamente graves, por lo que es necesario realizar biopsias dirigidas y sistemáticas de ambos lóbulos prostáticos.

En conclusión, la biopsia prostática transperineal por fusión, dirigida por ecografía, es una técnica segura y precisa para el diagnóstico del cáncer de próstata. Se observó una tendencia lineal y estadísticamente significativa entre los estadios PIRADS y el puntaje Gleason de malignidad. Por este motivo, la RMNmp podría mejorar el diagnóstico de malignidad y de tumores graves de próstata y reducir el sobrediagnóstico.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/163393

12 - La Infertilidad Masculina Podría Servir como Biomarcador del Estado de Salud

Kasman AM, Del Giudice F, Eisenberg ML

Fertility and Sterility 113(3):469-477, Mar 2020

La infertilidad afecta a cerca del 15% de todas las parejas que intentan concebir, y entre el 30% y 50% de los casos se deben a infertilidad masculina. Se calcula que el 7% de los varones en todo el mundo serán catalogados como infértiles en algún momento. La

infertilidad masculina es considerada un problema de salud pública, y será un motivo de consulta cada vez más frecuente. Además, algunos estudios indican que la infertilidad masculina podría ser un biomarcador de salud futura. Durante la consulta y el análisis urológico se puede brindar asesoramiento sobre la fertilidad, pero también valorar los factores de estilo de vida generales y el abordaje de enfermedades crónicas, así como realizar prevención de la salud. Esto brinda la oportunidad de mejorar los resultados reproductivos del paciente y la salud general, además de prevenir la morbilidad y mortalidad asociada con la infertilidad masculina. El abordaje interdisciplinario permitiría mejorar la salud general del paciente.

El objetivo de la presente revisión fue analizar la asociación de la fertilidad masculina con la salud general.

Numerosos genes involucrados en la reproducción tendrían un papel en múltiples órganos y células. Además, diversas anomalías genéticas que provocan síndromes clínicos tendrían efecto negativo sobre la fertilidad masculina. Los defectos en los mecanismos de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) estarían asociados con azoospermia no obstructiva y oligozoospermia grave. Se han identificado mutaciones en los genes *mismatch repair* (MMR) en pacientes con síndrome de Lynch que afectarían la fertilidad femenina y masculina. La ausencia bilateral congénita del conducto deferente (CBAVD, *congenital bilateral absence of the vas deferens*) es una causa bien conocida, aunque poco frecuente, de azoospermia obstructiva, que está vinculada con la fibrosis quística (FQ). Debido a esto se recomienda la prueba genética por mutaciones en el gen regulador de conductancia de transmembrana de la FQ (*CFTR*) en determinados casos. Se han identificado diversas mutaciones del *CFTR* en varones sin CBAVD y en sujetos con oligozoospermia/azoospermia obstructiva. Hay que tener en cuenta que la FQ deja secuelas reproductivas. Las microdeplecciones del cromosoma Y también provocan azoospermia y oligozoospermia grave. En estos casos, la identificación de las alteraciones regionales específicas puede ser útil para el tratamiento clínico. Las microdeplecciones estarían presentes únicamente en varones con bajas concentraciones de espermatozoides, y se sugiere que la prueba de microdeplecciones del cromosoma Y se limite a pacientes con oligozoospermia de menos de un millón/ml. Además, estas microdeplecciones afectarían la salud general y estarían asociadas con trastornos neuropsiquiátricos. Debido a las numerosas manifestaciones urológicas y sistémicas relacionadas con el síndrome de Klinefelter, estos pacientes pueden requerir atención multidisciplinaria especializada, además del asesoramiento urológico.

Tanto las infecciones locales como sistémicas pueden causar infertilidad masculina. A pesar de que las infecciones de transmisión sexual del tracto genitourinario no siempre provocan síntomas, se sabe que causan infertilidad masculina. La inflamación puede alterar la espermatogénesis u obstruir el tracto seminal. El virus del papiloma humano (HPV) estaría

asociado con infertilidad masculina. Este virus alteraría la movilidad y la morfología de los espermatozoides. Además, las mujeres inseminadas con esperma HPV positivo tendrían menor probabilidad de embarazo clínico. Si bien se sabe que la infección por *Chlamydia trachomatis* está vinculada con infertilidad femenina, poco se sabe sobre el impacto de este microorganismo sobre la reproducción masculina. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) provocaría numerosas afecciones genitourinarias, pero pocos estudios han analizado su efecto sobre la fertilidad masculina. El virus de las paperas fue una causa histórica de infertilidad masculina, dado que uno de los objetivos de este virus son las células de Sertoli. Según Moretti y col., los niveles séricos elevados de anticuerpos vinculados con infecciones crónicas alterarían la concentración, la movilidad y el índice de fertilidad de los espermatozoides. El 27% de los pacientes con azoospermia tendría antecedentes de infecciones genitourinarias.

Se cree que la obesidad afectaría negativamente la espermatogénesis. Según unos autores, el índice de masa corporal (IMC) tendría una relación negativa con el recuento total de espermatozoides, la concentración y el volumen de estos, pero no su movilidad. Además, se ha informado que la obesidad estaría asociada con oligozoospermia o azoospermia. Sin embargo, otros estudios no encontraron correlación entre el IMC y los parámetros seminales.

El estrés psicológico parecería tener un efecto significativo sobre la fertilidad masculina, particularmente cuando es crónico. La alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS) provocada por el estrés generaría alteraciones hormonales. Los sujetos con mayor estrés laboral tendrían mayor riesgo de presentar baja concentración de espermatozoides. Además, los niveles elevados de ansiedad y depresión estarían asociados con alteraciones en los parámetros seminales.

Aparte del efecto citotóxico directo de la quimioterapia, el impacto de los fármacos sobre la fertilidad masculina no se conoce en profundidad. Sin embargo, numerosos medicamentos tienen el potencial de modificar los niveles de testosterona y la espermatogénesis. Estaría documentado que la testosterona exógena afecta negativamente la fertilidad masculina. Algunos estudios indican que los inhibidores de la reductasa 5alfa alterarían los parámetros seminales, y que esto podría revertirse si el tratamiento se interrumpe. El paciente que inicia tratamiento con finasteride debe ser informado sobre el efecto negativo que puede tener esto sobre la espermatogénesis. Tanto el hipogonadismo como el tratamiento para esta enfermedad pueden alterar la fertilidad masculina. Se calcula que cerca del 25% de los urologos ofrecen testosterona exógena para tratar la infertilidad masculina y el número de pacientes que toma esta hormona parece estar en aumento. Un estudio concluyó que la testosterona exógena provocaría azoospermia u oligozoospermia. Además, suspender el tratamiento no siempre garantizaría la recuperación de

la espermatogénesis. Esto dependería de la duración del tratamiento con testosterona y la edad del paciente. Los alfa bloqueantes están asociados con efectos sexuales adversos y alteraciones en los parámetros seminales. Diversas investigaciones sugieren que los antidepresivos tendrían efectos negativos sobre de fertilidad masculina. La legalización de la marihuana en algunos países hizo que se investigue las repercusiones que esto tiene sobre la reproducción masculina. Sin embargo, los resultados de estos estudios son heterogéneos. El uso crónico de opioides tendría efectos negativos sobre la reproducción masculina. El abuso de tramadol reduciría la calidad, la movilidad y la concentración de espermatozoides, y alteraría los niveles testosterona y gonadotrofinas.

La infertilidad masculina ha sido señalada como un marcador biológico de salud futura. Los factores genéticos, epigenéticos y de estilo de vida, entre otros que afectan la espermatogénesis, también alterarían otras funciones corporales.

Diversos estudios parecen indicar que la infertilidad masculina estaría asociada con mayor riesgo de cáncer. Los varones infértiles tendrían mayor riesgo de cáncer testicular. Además, los sujetos con baja calidad de semen tendrían mayor riesgo de cáncer testicular. Según algunos autores, la infertilidad masculina estaría vinculada con aumento del riesgo de cáncer de próstata. No obstante, otras investigaciones no demostraron mayor riesgo de cáncer de próstata. Un estudio indicó que entre los pacientes infértiles, los varones azoospermicos tendrían el mayor riesgo de cáncer. Numerosas investigaciones concluyeron que habría un riesgo familiar entre varones con infertilidad por factor masculino o parámetros seminales deficientes. Se necesitan estudios adicionales para determinar si el riesgo de otros tumores malignos es mayor en varones infértiles y sus familiares.

La infertilidad masculina podría servir como biomarcador de enfermedad cardiometabólica. El diagnóstico de infertilidad estaría vinculado con mayor riesgo de comorbilidad, incluida la hipertensión arterial. Algunos autores indicaron que los varones diagnosticados con infertilidad por factor masculino tendrían mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y este riesgo abarcaría diferentes estratos sociodemográficos. Además, los sujetos con concentración de espermatozoides < 15 millones/ml tendrían mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, según una investigación. La infertilidad masculina también estaría asociada con mayor riesgo de diabetes.

La infertilidad masculina se ha relacionado con mortalidad prematura. Numerosas enfermedades y hábitos vinculados con la infertilidad masculina también serían factores de riesgo de mortalidad temprana. Existiría una relación inversa entre la calidad del semen y la mortalidad tanto en padres como en varones sin hijos.

En comparación con los varones fértiles, los sujetos infértiles tendrían mayor riesgo de muerte, y entre estos, el riesgo sería mayor en los casos de azoospermia. Según un estudio realizado en Suecia, los varones diagnosticados con infertilidad tendrían mayor riesgo de muerte antes de los 30 años, principalmente debido al mayor riesgo de cáncer temprano.

La deficiencia de testosterona, además de alterar la espermatogénesis, puede afectar la salud general. La reversión del estado hipogonadal aliviaría los síntomas depresivos, mejoraría la calidad de vida, la libido y la densidad mineral ósea. Por lo tanto, la detección del hipogonadismo es importante. Numerosos estudios han señalado que las poblaciones infértiles tienen mayor riesgo de hipogonadismo en comparación con los controles sanos. El paciente con malos parámetros seminales debería ser evaluado por endocrinopatías y comorbilidades asociadas.

La infertilidad masculina podría estar vinculada con diversas enfermedades. Según algunos autores, los varones con infertilidad por factor masculino tendrían mayor probabilidad de presentar esclerosis múltiple. Otros investigadores indicaron que los varones infértiles tendrían mayor riesgo de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, entre otras.

El paciente con infertilidad masculina debe ser evaluado de manera completa y multidisciplinaria para mejorar no solo la salud sexual sino también la salud general. Dada la naturaleza compleja de la reproducción, la salud general es fundamental para que la espermatogénesis sea eficaz. Las alteraciones a la salud pueden afectar de manera negativa el estado de fertilidad del varón. Por lo tanto, el diagnóstico de la infertilidad masculina podría servir como un biomarcador potencial de la salud actual y futura.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/163390

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Urología 9 (2020) 29

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P..... Localidad País..... Teléfono.....
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

Firma

Aclaración

Las solicitudes de artículos, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Orquitis secundaria a paperas y anticuerpos antiesperma	● Dr. S. Kalaydjiev. Institute of Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, Technical University Munich, Múnich, Alemania
1	Tratamiento de los Síntomas Relacionados con Catéteres...	● Dr. A. Urkmez. Department of Urology, Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Estambul, Turquía
2	Testosterona, Tratamiento con Testosterona...	● Dr. A. Yassin. Institute of Urology & Andrology, Norderstedt, Alemania.
3	Aprovechar el Potencial Total de la Genética...	● Dr. J. M. Hotaling. Division of Urology, Department of Surgery, School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah, EE.UU.
4	Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad del Mirabegron...	● Dr. A. Wagg. University of Alberta Geriatric Medicine, Edmonton, Alberta, Canadá
5	El Papel de la Prueba del Virus del Papiloma Humano...	● Dr. M. Cosentino. Departamento de Andrología y Urología, Casa di Cura Villa Maria, Padua, Italia
6	El Paciente Pediátrico y la Fertilidad Futura: Optimización...	● Dr. R. Ramasamy. Department of Urology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, EE.UU.
7	Agentes Novedosos para el Tratamiento del Cáncer...	● Dr. D. G. Murphy. Division of Cancer Surgery, Peter MacCallum Cancer Centre, Victoria, Australia
8	Estudio Comparativo entre Mirabegron y Solifenacina...	● M Özkidik, Clinic of Urology, Sanliurfa Research and Training Hospital, Sanliurfa, Turquía
9	Abiraterona y Enzalutamida en el Cáncer de Próstata...	● Dr. A. Thiery-Vuillemin. Department of Medical Oncology, CHU Jean Minjot, Besançon, Francia
10	Tratamiento Conservador del Cáncer de Próstata	● Dr. L. Klotz. Division of Urology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá
11	Nuevas Técnicas de Evaluación en Oncología Urológica	● Dr. M. A. Rodríguez Cabello. Servicio de Urología, Hospital Universitario La Moraleja, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España
12	La Infertilidad Masculina Podría Servir como...	● Dr. M. L. Eisenberg. Department of Urology, School of Medicine, Stanford University, Stanford, California, EE.UU.

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 9 (2020) 30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes es una complicación de los catéteres en doble J?	A) Infección de las vías urinarias. B) Dolor pelviano. C) Hematuria. D) Todas las respuestas son correctas. E) Ninguna es correcta.
2	¿Qué cuadros se asocian con déficit de testosterona?	A) Síndrome metabólico. B) Disfunción sexual. C) Depresión. D) Anemia. E) Todas las respuestas son correctas.
3	En relación con la genética reproductiva y la epigenética en la infertilidad del varón, señale la opción correcta:	A) La infertilidad afecta del 4% al 12% de los hombres en todo el mundo. B) La etiología genética está involucrada en más del 50% de los casos de infertilidad masculina idiopáticos. C) Los métodos de secuenciación de exoma y genoma permitirían comprender de las bases genéticas de la infertilidad. D) La infertilidad masculina es un biomarcador de la salud del individuo, además de un marcador de la salud familiar. E) Todas las opciones son correctas.
4	¿Cuál es el efecto adverso más frecuente del mirabegron en pacientes ancianos con vejiga hiperactiva?	A) La infección del tracto urinario inferior. B) Las cefaleas. C) La diarrea. D) Todas las respuestas anteriores son correctas. E) Ninguna es correcta.
5	¿Cuál es la técnica de detección del virus del papiloma humano (HPV) más utilizada actualmente?	A) La reacción en cadena de la polimerasa. B) La captura híbrida. C) La hibridación <i>in situ</i> . D) La detección de la expresión de oncogenes E6 y E7. E) Ninguna de las anteriores.
6	¿Cuáles se consideran enfermedades pediátricas que pueden afectar la fertilidad masculina futura?	A) El hipospadias. B) La criptorquidia. C) La torsión testicular. D) La espina bífida. E) Todas son correctas.
7	¿Cuál de los siguientes efectos adversos de importancia clínica ha sido asociado con el uso de la enzalutamida?	A) Urticaria. B) Convulsiones. C) Hipertensión arterial. D) Hiperglucemia. E) Todos los anteriores.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas las respuestas son correctas.	Algunos pacientes presentan complicaciones asociadas con el catéter en doble J, como infección de las vías urinarias, síntomas en las vías urinarias inferiores, dolor pelviano y hematuria.	D
2	Todas las respuestas son correctas.	El déficit de testosterona, también denominado hipogonadismo, genera aumento del riesgo de síndrome metabólico, disfunción sexual, depresión, anemia y sarcopenia.	E
3	Todas las opciones son correctas.	Del 4% al 12% de los hombres presentan infertilidad, y en un porcentaje alto la causa es idiopática, esto se relaciona con causas genéticas. La secuenciación del exoma y el genoma podrían ayudar a comprender el componente genético de la infertilidad. También la infertilidad masculina influye en la salud familiar.	E
4	Todas las respuestas anteriores son correctas.	Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes ancianos con vejiga hiperactiva tratados con mirabegron fueron la infección del tracto urinario, las cefaleas y la diarrea.	D
5	La reacción en cadena de la polimerasa.	Según una investigación, la reacción en cadena de la polimerasa es la técnica de detección del HPV más utilizada actualmente.	A
6	Todas son correctas.	Todas estas alteraciones pueden afectar la fertilidad masculina futura, al igual que el cáncer pediátrico, el varicocele, las infecciones genitourinarias y ciertos síndromes genéticos, como el síndrome de Klinefelter y la hiperplasia suprarrenal congénita.	E
7	Convulsiones.	En diferentes estudios se ha establecido la asociación entre la enzalutamida y el riesgo bajo, pero significativo, de convulsiones; por su parte, se ha observado urticaria con el uso de apalutamida, mientras que la hipertensión arterial y la hiperglucemia se relacionan con la administración de abiraterona.	B



LA COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON STUI/HPB

- Reduce los síntomas de urgencia y frecuencia medidos por TUFSS¹
- Mejora significativamente el IPSS comparado con placebo¹
- Buena tolerabilidad y baja tasa de abandono^{1, 2}
- Incidencia de RUA similar a placebo¹
- Mejora el sueño y la calidad de vida¹
- Cómoda posología: 1 comprimido por día³
- Presentación: por 30 comprimidos de liberación prolongada



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



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

Referencias: **1.** Van Kerrebroeck P, et al; Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety result from the randomized controlled NEPTUNE trial. Eur Urol. 2013 Dec;64(6):1003-12. **2.** Drake MJ et al; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol; 2015 Feb;67(2):262-70. **3.** Prospecto Vesomni Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Jun-2019. STUI: Síntomas de Tracto Urinario Inferior / HPB: Hiperplasia Prostática Benigna / TUFSS: Score Total de Urgencia y Frecuencia / IPSS: Score Internacional de Síntomas Prostáticos / RUA: Retención Urinaria Aguda.

Un enfoque
diferente para la
Vejiga Hiperactiva

 **Myrbetric**[®]
mirabegron 25 / 50 mg



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

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



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



MPN

PRESENTACIONES

25 / 50 mg

Por 30 comprimidos
de liberación
prolongada

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 β_3 -adrenoreceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol. 2013; 63 (2): 283-95.

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

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

(*) Al mes de Febrero 2020