

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Urología

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

Volumen 7, Número 4, Mayo 2016

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Células prostáticas circulantes para la detección de cáncer prostático
Nigel Peter Murray, SIIC 4

Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

1 - Evolución de los Pacientes con Linfadenopatía Clínica Tratados mediante Prostatectomía Radical
Moschini M, Briganti A, Karnes R y colaboradores
European Urology 69(2):193-196, Feb 2016 10

2 - Recomendaciones de la European Association of Urology (EAU) para el Tratamiento Intervencionista de la Urolitiasis
Türk C, Petrik A, Knoll T y colaboradores
European Urology 69(3):475-482, Mar 2016 11

3 - El Tratamiento Actual de los Pacientes con Prostatitis y Dolor Pelviano Crónico es Empírico
Magistro G, Wagenlehner F, Nickel J y colaboradores
European Urology 69(2):286-297, Feb 2016 14

4 - Resumen de las Recomendaciones sobre Neurourología de la European Association of Urology (EAU)
Groen J, Pannek J, Blok B y colaboradores
European Urology 69(2):324-333, Feb 2016 17

5 - Epidemiología y Factores de Riesgo del Cáncer Urotelial de Vejiga
Burger M, Catto J, Lotan Y y colaboradores
European Urology 63(2):234-241, Feb 2013 20

Novedades seleccionadas

6 - Tratamiento Farmacológico de la Infertilidad Masculina
Garg H, Kumar R
Urology 86(6):1065-1075, Dic 2015 23

7 - Lesiones Asociadas con el Papilomavirus Humano
Sudenga S, Ingles D, Giuliano A y colaboradores
European Urology 69(1):166-173, Ene 2016 25

8 - Panorama Actual de la Conservación de la Fertilidad Masculina
Frydman R, Grynberg M
Fertility and Sterility 105(2):247-248, Feb 2016 27

Contacto directo 28

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 29

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria	A
Diagnóstico por Imágenes	2
Diagnóstico por Laboratorio	A
Epidemiología	5, 7
Farmacología	3, 6
Hematología	A
Infectología	7
Inmunología	A
Medicina Interna	3, 8
Medicina Reproductiva	6
Neurología	4
Obstetricia y Ginecología	8
Oncología	A, 1, 5, 7
Salud Pública	A



NOVEDAD



Omnic Ocas®

Tamsulosina 0,4 mg



Ahora
también
por **60**
comprimidos

- Formulación innovadora de Tamsulosina en matriz gel que proporciona niveles constantes del fármaco.⁽¹⁾
- Eficaz en el tratamiento de los síntomas del tracto urinario bajo en pacientes con HPB.⁽²⁾
- Reduce significativamente la nocturia.⁽¹⁾
- Al reducir la nocturia, los pacientes pueden empezar el día descansados y con mejor calidad de vida.⁽¹⁾
- Demostrada seguridad cardiovascular.^(3,4)
- Cómoda posología: una toma diaria.

Referencias: 1: Djavan B et al. The Impact of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) on Nocturia and the Quality of Sleep: Preliminary Results of a Pilot Study. Eur Urol Suppl 2005; 4(2): 61-68 2: Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, Holmes S, Martínez-Sagarra JM, Scarpa RM, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. Eur Urol Suppl 2005; 4(2):33-44 / 3: Michel MC et al. Cardiovascular Safety of the Oral Controlled Absorption System (OCAS) Formulation of Tamsulosin Compared to the Modified Release (MR) Formulation. Eur Urol Suppl 2005; 4: 53-60 / 4: Korstanje C. The Improved Cardiovascular Safety of Omnic (Tamsulosin) Oral Controlled Absorption System (OCAS1). Eur Urol Suppl 2005; 4: 10-13.

LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA
PUEDE SER UN GRAN DESAFÍO



PRESENTACIONES:

Omnic Ocas®

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Omnic®

Envase conteniendo 30 cápsulas de liberación controlada.



Gador en Urología

Gador
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Pablo Bazerque, Oscar Bruno, Luis A. Colombato (h), Carlos Crespo, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco +, Germán Falke, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Néstor P. Marchant, Olindo Martini, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan Carlos Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley 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.siicsalud.com

 Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

Comité de expertos

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

Corresponsales

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

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

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

Fuentes científicas

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

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

Pharmacoeconomics
Pharmacoepidemiology and Drug Safety
Pharmacotherapy
Physics in Medicine & Biology
Postgraduate Medical Journal
Prostate
Prostate Cancer and Prostatic Diseases
QJM
Radiographics
Radiography
Radiology
Radiotherapy & Oncology
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 - Células prostáticas circulantes para la detección de cáncer prostático

Circulating prostate cells as a predictive factor for prostate cancer detection

Nigel Peter Murray

Jefe de Hematología, Hospital de Carabineros de Chile, Santiago de Chile, Chile

P. Tapia, Médico, Hospital Clínico Universidad Pontificia Católica, Santiago de Chile, Chile

C. Fuentealba, Médica especialista en Urología, Hospital de Carabineros de Chile, Santiago de Chile, Chile

N. Orellana, Jefe Servicio de Urología, Hospital DIPRECA, Santiago de Chile, Chile

R. Dueñas, Jefe Servicio de Urología, Hospital de Carabineros de Chile, Santiago de Chile, Chile

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/136836

Enviar correspondencia a: Nigel P. Murray,
Hospital de Carabineros de Chile, 7770199,
Santiago, Chile
nigelpetermurray@gmail.com

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

Resumen

Introducción: El antígeno prostático específico (APE) es el marcador en suero más utilizado para la enfermedad prostática, y el único empleado para la detección del cáncer de próstata. Si bien el APE es sumamente específico para tejido prostático, un nivel elevado no lo es para cáncer de próstata, ya que se puede ver elevado también en la enfermedad prostática benigna. Existe la necesidad de un examen simple para definir la necesidad de una biopsia prostática en hombres con un APE alterado. El examen de detección de células prostáticas malignas en sangre (CPMs) puede ser un candidato para la detección precoz del cáncer de próstata (CP). **Métodos y pacientes:** Analizamos de manera prospectiva un grupo de pacientes que fueron sometidos a una biopsia inicial por sospecha de cáncer de próstata y también a una segunda biopsia en el seguimiento posterior. Los resultados de la biopsia fueron comparados con las células prostáticas malignas circulantes (CPMC), las cuales fueron identificadas en muestras de sangre tomadas antes de la realización de la biopsia utilizando inmunocitoquímica estándar. El objetivo fue determinar la capacidad diagnóstica de las CPMC antes de la primera, la segunda y la tercera biopsia prostática. **Resultados:** En total, 423 pacientes consecutivos participaron en el estudio, con una edad promedio de 65.3 ± 8.9 años y un APE (mediana) de 5.28 ng/ml (rango intercuartílico [RIC] 4.36-7.94 ng/ml). De ellos, 138 (32.6%) tuvieron un cáncer detectado en la biopsia inicial. La prueba de la detección de células prostáticas en sangre (CPCs) tuvo una sensibilidad de 0.89 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.82 a 0.94) y una especificidad de 0.89 (IC 95%: 0.84 a 0.92). De los 423 pacientes, a 125 se les realizó una segunda biopsia, y a 57, una tercera; las CPCs lograron una sensibilidad y especificidad de 0.89/0.87 y 0.88/0.96 en la segunda y tercera biopsia, respectivamente, con un valor predictivo negativo y positivo de 0.65/0.97 y 0.88/0.95 en la segunda y tercera biopsia, en ese orden. **Conclusiones:** Las CPCs utilizadas en conjunto con las pruebas de tamizaje actuales, APE y tacto rectal, pueden mejorar la efectividad del tamizaje, reduciendo la frecuencia de biopsias negativas, así como su número total y sus complicaciones. Además, la rentabilidad para el sistema de salud público en términos de utilización de recursos es positivo.

Palabras clave: cáncer prostático, rentabilidad, detección, células prostáticas circulantes

El antígeno prostático específico (APE) es el marcador en suero más utilizado para la enfermedad prostática, y el único para la detección del cáncer de próstata. Si bien el APE es altamente específico para tejido prostático, un nivel elevado no lo es para cáncer de próstata, ya que se puede ver elevado también en la enfermedad prostática benigna.^{1,2} Una muestra de esto es que aproximadamente el 70% de los hombres con un nivel de APE elevado no tienen cáncer de próstata,³ y por lo tanto son sometidos a biopsias prostáticas innecesarias. Un nivel de corte de APE de 4.0 ng/ml se utiliza actualmente para seleccionar aquellos pacientes con presunción diagnóstica de cáncer de próstata, sin embargo, este nivel deja fuera algunos pacientes con neoplasia, por lo que se ha sugerido disminuir este nivel a 2.6 ng/ml.⁴

Los intentos realizados por utilizar otros parámetros de APE para mejorar su rendimiento, tales como el APE ajus-

tado a la edad, porcentaje de APE libre, densidad de APE y velocidad de aumento de APE aún tienen resultados controvertidos.⁵

En este momento existen por lo menos 42 nomogramas distintos para el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata,⁶ algunos de ellos incluyen la densidad de APE, la velocidad de ascenso del APE y el tiempo de duplicación del APE. Existen pocas pruebas para sostener que la inclusión de la velocidad de ascenso del nivel del APE y el tiempo de duplicación aumenten el rendimiento de la detección de cáncer de próstata,^{7,8} más aun, estos parámetros requieren múltiples mediciones, una desventaja en la práctica clínica diaria.

En 2009 se publicaron dos estudios diseñados para esclarecer los beneficios de un programa de tamizaje de cáncer de próstata con resultados conflictivos entre sí.^{9,10} Como resultado de lo anterior, la preocupación sobre la

verdadera utilidad del tamizaje para cáncer de próstata aún está latente. En este momento existen guías clínicas con distintas sugerencias acerca de en qué grupos de pacientes realizar el tamizaje, qué tan seguido y en qué momento.

Aún no existe consenso acerca de cuándo y qué tan seguido se debe repetir la biopsia prostática a los pacientes que han sido sometidos a una biopsia prostática con resultado negativo para cáncer y a los que durante su seguimiento posterior se les continúa detectando un APE elevado. Cuando los pacientes son rebiopsiados, se detecta cáncer en un 7% a un 22% de ellos en la segunda biopsia y en un 2% a 10% de la tercera.¹¹⁻¹³

Considerando lo anterior, es necesario disponer de un examen simple para definir la necesidad de una biopsia prostática en hombres con un APE alterado, idealmente con un resultado positivo o negativo y no con un valor de corte, como son el porcentaje de APE libre o el PCA3. El examen necesita ser específico y sensible para detectar a los pacientes con cáncer o para excluir a aquellos sanos, así como tener un alto nivel de valor predictivo negativo y positivo y que, de preferencia, pueda ser realizado en un laboratorio hospitalario común sin demasiados costos agregados.

El examen de detección de células prostáticas malignas en sangre (CPMs) puede ser un candidato para la detección precoz del cáncer de próstata (CP). En hombres con CP existe, al menos, una subpoblación de células cancerosas que se diseminan tempranamente a las estructuras neurovasculares y luego a la circulación sanguínea.¹⁴ El número de estas células es muy pequeño; sin embargo, pueden ser detectadas en muestras de sangre por medio de inmunocitoquímica con una combinación de anticuerpos monoclonales anti-P504S (metilacil-CoA racemasa) y anti-APE. El uso del marcador P504S, aunque no es específico para la próstata, ha facilitado la diferenciación entre tejido normal, displásico o maligno en muestras de próstata por biopsia transrectal o en la pieza quirúrgica definitiva.¹⁵ Las células normales o benignas no expresan el P504S, a diferencia de las células provenientes de una neoplasia intraepitelial prostática (NIP) y de CP, que sí lo hacen.¹⁶

Aunque todavía no se encuentra científicamente comprobado, la hipótesis es que las células provenientes de una NIP no se diseminan a la circulación, por lo tanto, las células prostáticas circulantes que expresan P504S son obligatoriamente malignas. Se ha publicado recientemente que células prostáticas circulantes benignas pueden ser detectadas en la circulación sanguínea en pacientes con enfermedades benignas.¹⁷ Como consecuencia, el uso de doble inmunomarcación es esencial para la identificación de CPMs. La doble inmunomarcación consiste en el uso secuencial de dos anticuerpos monoclonales y dos diferentes sistemas de detección; así, las células se etiquetan como positivas o negativas por dos diferentes biomarcadores. Sólo las células positivas para ambos marcadores son consideradas como positivas.

En este artículo, analizamos de manera prospectiva un grupo de pacientes que fueron sometidos a una biopsia inicial por presunción diagnóstica de CP y que fueron sometidos también a una segunda biopsia en el seguimiento posterior. Los resultados de la biopsia transrectal con guía ecográfica de 12 muestras fueron comparados con la detección de células prostáticas malignas circulantes (CPMC), las cuales fueron identificadas en muestras de sangre tomadas antes de la realización de la biopsia

utilizando inmunocitoquímica estándar. El objetivo fue determinar la capacidad diagnóstica de las CPMC antes de la biopsia inicial, y de la segunda y la tercera biopsia prostática.

El estudio fue realizado entre enero de 2009 y abril de 2011, en el Hospital de Carabineros de Chile (HOSCAR) y el Hospital de la Dirección de Previsión de Carabineros de Chile (DIPRECA). La inmunocitoquímica fue realizada en el instituto de Bio-Oncología, Santiago, Chile. El protocolo del estudio y el consentimiento informado por escrito fue aprobado por los comités de ética de los tres centros.

Todos los pacientes de entre 45 y 80 años de edad que se presentaron al programa de tamizaje de CP, sin antecedentes de biopsia prostática o CP y que cumplieran con los criterios para la realización de una biopsia de próstata fueron invitados a participar en este estudio.

Los criterios para la realización de una biopsia prostática fueron: un APE en suero mayor de 4 ng/ml, una velocidad de aumento del APE > 0.75 ng/ml/año o un tacto rectal presuntivo de cáncer (presencia de nódulos, induraciones o asimetría en los lóbulos prostáticos). Una biopsia de 12 muestras guiada por ecografía fue realizada de acuerdo con las recomendaciones estándar.

Los pacientes con una biopsia inicial negativa para CP fueron seguidos por su urólogo tratante de forma ambulatoria, y si el paciente requería de una segunda biopsia, se tomaban nuevas muestras de sangre para la detección de células prostáticas en sangre (CPC).

Inmediatamente antes de la biopsia prostática, una muestra de sangre venosa fue tomada en un tubo que contiene EDTA (Beckinson-Vacutainer). Las muestras se mantienen a 4°C y son procesadas antes de 48 horas. Los resultados de la detección de CPC y de la biopsia prostática fueron analizados de manera completamente independiente, los evaluadores desconocían los resultados de la otra prueba.

DetECCIÓN DE CPMC

La muestra de sangre fue enviada al Instituto de Bio-Oncología para la detección de (CPCs) y la biopsia prostática continuaba su conducto regular hacia el servicio de anatomía patológica del Hospital DIPRECA.

El procesamiento de cada muestra de sangre venosa se realizó por sólo un observador, y se describe a continuación.

Separación de las células mononucleares. Dos mililitros de sangre venosa fueron extendidos en 2 ml de Histo-paque® 1077 (Sigma-Aldrich) a temperatura ambiental y centrifugados a 400 G durante exactamente 30 minutos. Después de la centrifugación, la capa superior, hasta 5 mm de la zona opaca fue aspirada y desechada. La zona opaca fue transferida a un tubo limpio, se añadieron 10 ml de solución salina amortiguada con fosfato a pH 7.4 (PBS), y se mezclaron por aspiración suave. Posteriormente, la muestra fue centrifugada a 250 G durante 10 minutos. El *pellet* que contiene las células fue lavado con PBS dos veces más y finalmente resuspendido en 100 µl de plasma autólogo. Un recuento de las células mononucleares fue realizado mediante una cámara de Neubauer y 25 µl de la suspensión usada para preparar cada frotis (portaobjetos sialinizado) (Dako-EE.UU.).

Inmunocitoquímica. Para detectar células prostáticas fueron utilizados anticuerpos monoclonales contra APE clon 28A4 (Novocastro Laboratory, Reino Unido), en una concentración de 2.5 µg/ml. La reacción se realizó con un sistema de detección basado en fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina (Histostain LAB-SA, Zymed, EE.UU.), con rojo rápido como cromógeno (según las instrucciones

del fabricante). La identificación de células positivas se realizó según los criterios del ISHAGE de 1994 y 1999. Para permitir la identificación rápida de células positivas no existió una contratincción con hematoxilina de Mayer. Las muestras positivas para APE tuvieron una segunda etapa de procesamiento para la detección de CD45 (antígeno panleucocito), clon 2B11 PD7/26 (Dako, EE.UU.). No hubo una etapa de recuperación de antígeno porque la recuperación antigénica después de la fijación con etanol es inútil y se produce destrucción en el extendido. La reacción se llevó a cabo con un sistema de detección basado en peroxidasa (Dako, EE.UU.) con DAB como cromogén. La definición de una CPC fue basada en los siguientes criterios: presencia de un núcleo, expresión de APE, negativa para CD45 y morfología de una célula (Figura 1).

Análisis de resultados

La capacidad de discriminación de las CPMC como prueba diagnóstica fue evaluada mediante los parámetros normales, verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN) y verdaderos negativos (VN). Se evaluó también el valor predictivo positivo (VPP) y el negativo (VPN), así como el coeficiente de probabilidad (*likelihood ratio*) positivo (LR+) y negativo (LR-). En los hombres con FN fueron analizados los detalles del cáncer. En hombres con PC se compararon el puntaje de Gleason y la estadificación TNM con la presencia o ausencia de CPMC por cada biopsia. También fueron comparados los resultados de la detección de CPMC previas con los resultados de las subsecuentes biopsias.

Análisis de costos

El análisis incluye costos médicos directos de la biopsia, efectos adversos (calculado de datos de un estudio realizado), indirectos en términos de pérdida de ganancias de cada paciente sobre la base del ingreso *per capita* diario de los trabajadores activos en el estudio.

Los costos de las pruebas prebiopsia, de la misma biopsia (incluye equipo de biopsia, tiempo de la ecografía, costos del patólogo, costos de drogas y estadía en el hospital) fueron obtenidos desde la unidad de costos del Hospital de Carabineros de Chile y del Hospital DIPRECA y tomando como base la lista de precios del sistema de salud público chileno y del sistema de salud privado.

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas para las variables demográficas, expresadas como media y desviación estándar en el caso de las variables continuas con distribución normal. En aquellas con distribución asimétrica, se utilizó la media y el rango intercuartílico (RIC). Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución normal; la prueba de la *t* de Student, para comparar las variables continuas con una distribución normal, y la de Mann-Whitney para las variables ordinales. La prueba de *chi* al cuadrado se utilizó para las diferencias en frecuencia.

Los resultados de la prueba de detección de CPMC fueron analizados por medio de parámetros estándar. Para estos propósitos los pacientes se clasificaron como positivos o negativos para cáncer de próstata. La significación estadística se definió como un valor de *p* menor de 0.05. El análisis fue realizado por medio del programa Stata 11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EE.UU.).

Participaron en el estudio 423 pacientes consecutivos, con una edad promedio de 65.3 ± 8.9 años y un valor de

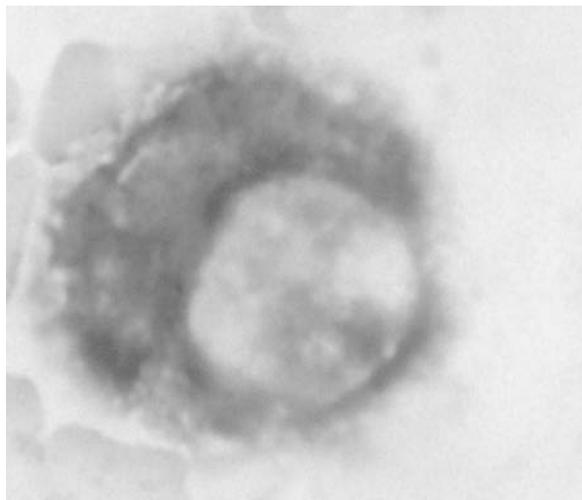


Figura 1. CPC benigna PSA (+) P504S (-).

Tabla 1. Valores del rendimiento de la detección de CPCs y la detección de cáncer prostático en la biopsia inicial.

	Estimación puntual	IC 95%
Prevalencia	0.326	0.282-0.374
Sensibilidad	0.89	0.82-0.94
Especificidad	0.89	0.84-0.92
Valor predictivo positivo	0.79	0.71-0.85
Valor predictivo negativo	0.94	0.91-0.97
Razón de verosimilitud (+)	3.84	2.79-5.29
Razón de verosimilitud (-)	0.06	0.04-0.10

APE (mediana) de 5.28 ng/ml (RIC: 4.36 a 7.94 ng/ml). De los 423 de los pacientes, 138 (32.6%) tuvieron cáncer detectado en la biopsia inicial (Tabla 1). La prueba de la detección de CPCs tuvo una sensibilidad de 0.89 (IC 95%: 0.82 a 0.94) y especificidad de 0.89 (IC 95%: 0.84 a 0.92). Los VPP y los VPN se muestran en la Tabla 1.

De los 423 pacientes, a 125 se les realizó una segunda biopsia, y a 57, una tercera; los valores del rendimiento de la prueba utilizando la detección de CPCs se muestran en la Tabla 2.

Pacientes falsos negativos

Hubo 15 FN en la biopsia inicial, el puntaje de Gleason de los 15 pacientes fue: Gleason 4, 10 pacientes; Gleason 5, 2 casos; Gleason 6, 2 sujetos, y Gleason 7, un individuo. En la segunda biopsia hubo tres FN; dos pacientes con puntaje de Gleason 4, y un sujeto con Gleason 5; en la tercera biopsia se registraron dos FN, ambos con puntaje de Gleason 5.

Pacientes falsos positivos

De los 32 FP en la biopsia inicial, 22 tuvieron una segunda biopsia, de los cuales siete tuvieron cáncer detectado. De los 13 FP en la segunda biopsia, cuatro tuvieron cáncer detectado.

Costo-beneficio

El costo de una biopsia prostática con la inclusión de los efectos colaterales es de € 208 para un procedimiento ambulatorio y € 240 para un paciente hospitalizado por un día; el costo del examen para la detección de CPCs es de € 27. Si los hombres con una prueba para CPCs negativa no tuvieron una biopsia el costo para los 423 hombres de la biopsia inicial será: costo adicional para 423 exámenes de CPC € 11 421, ahorro de 263 biopsias

Tabla 2. Valores del rendimiento de la detección de CPCs y la detección de cáncer prostático en la segunda y tercera biopsia.

	Segunda biopsia		Tercera biopsia	
	Estimación puntual	IC 95%	Estimación puntual	IC 95%
Prevalencia	0.216	0.150-0.300	0.281	0.174-0.418
Sensibilidad	0.89	0.70-0.97	0.88	0.60-0.98
Especificidad	0.87	0.78-0.93	0.95	0.82-0.99
Valor predictivo positivo	0.65	0.47-0.79	0.88	0.60-0.98
Valor predictivo negativo	0.97	0.90-0.99	0.95	0.82-0.99
Razón de verosimilitud (+)	1.85	1.12-3.04	7.00	1.89-25.93
Razón de verosimilitud (-)	0.04	0.01-0.11	0.05	0.01-0.20

ambulatorio € 55 744 y hospitalizado € 64 320 para un ahorro neto de € 44 323 y € 52 899, respectivamente.

Discusión

La población en estudio representa una población típica en programa de tamizaje para CP, con un número inicial de biopsias negativas del 67%.

Es importante enfatizar que la detección de CPCs fue una prueba secuencial, utilizada en hombres con presunción diagnóstica de CP. Como hemos discutido previamente en un estudio de 228 pacientes que fueron sometidos a una primera biopsia prostática,¹⁸ lo más importante es el VPN de la prueba de un 94% para la biopsia inicial y un 97% y 95% para la segunda y la tercera biopsia, respectivamente. Estos resultados indican que los pacientes con un valor de APE persistentemente elevado pero con CPCs negativas pueden ser considerados como pacientes de bajo riesgo de CP, y por lo tanto una segunda o tercera biopsia puede no ser necesaria. Esto es especialmente importante en la práctica clínica diaria, cuando se debe determinar si se debe o no seguir realizando biopsias a los pacientes, determinando cuál es la posibilidad de que estas biopsias arrojen un resultado positivo para cáncer y si este resultado es clínicamente significativo o no. En este último punto, cabe destacar que los pacientes que fueron diagnosticados con CP en una segunda biopsia, pese a tener CPCs negativas tuvieron estirpes de cáncer de bajo grado y bajo volumen.

Este estudio muestra también que los pacientes con una prueba CPC FP en la biopsia inicial tienen alto riesgo de ser diagnosticados de cáncer en biopsias subsecuentes (11/35 pacientes tuvieron una biopsia positiva posterior). Esto es clínicamente importante al indicar que los pacientes a los que durante su estudio se les detectó CPC o se volvieron positivos para CPC luego de ser negativos, deberían ser considerados para rebiopsias. Estos tumores fueron clínicamente significativos, uno tenía puntaje de Gleason 6, pT2, que tienen la posibilidad de ser completamente resecados mediante cirugía radical de próstata.

Sin embargo, otros estudios de detección de CPC, mediante una metodología diferente han tenido resultados discordantes. Así, mediante el uso de doble marcaje hacia un antígeno de membrana específico/APE, con la utilización de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcripción inversa, Eschwege y colaboradores¹⁹ encontraron que sólo un 37% de los pacientes tuvieron CPC detectadas antes de la prostatectomía radical. Mediante el sistema CellSearch®, Davis y col. no encontraron asociación entre la detección de CPC con parámetros clínicos antes de la realización de la prostatectomía radical, ni tampoco entre casos de CP local y controles.²⁰ Sin embargo, Stott y colegas²¹ encontraron CPC primarias

en el 42% de los pacientes con CP localizado; Fizazi y col.,²² con la utilización de anticuerpos anti-antígeno epitelial BerEP-4 combinados con actividad de telomerasa, detectaron CPC primarias en el 79% de pacientes con CP localizado, un resultado similar al de nuestro estudio. Una posible explicación para la amplia discrepancia de los resultados es la tecnología usada. Respecto del sistema empleado para el aislamiento, la detección se basa casi siempre en la tinción de células que contienen citoqueratina.²³ En aquellos casos en los que se había usado EpCAM para el enriquecimiento celular, tales como CellSearch®, EpCAM puede ser alternativamente usada para la detección.²⁴ Métodos que emplean RT-PCR han utilizando anti-EpCAM o métodos basados en enriquecimiento anti-citoqueratina.^{23,24} El concepto ampliamente aceptado de que toda célula con núcleo que sea citoqueratina o EpCAM positiva y CD45 negativa, corresponde, en los pacientes con cáncer, a células tumorales circulantes (CTCs), ha impuesto un claro sesgo en el estudio de las CTCs. Principalmente, el fracaso en incluir células tumorales con reducida o ausente expresión de citoqueratina o EpCAM causa la falla en identificar tales tipos celulares, lo que limita la investigación para tipos de tumor adicionales. EpCAM es expresada en la mayoría de los tumores, pero no en todos,²⁵ existe regulación en disminución (*down-regulation*) con la progresión del cáncer y las metástasis, además de que las citoqueratinas son heterogéneamente expresadas en las células tumorales y pueden también ser sometidas a una regulación en disminución durante la progresión de la enfermedad o en tumores escasamente diferenciados. Durante la progresión de la transición epitelio/mesénquima ambos marcadores son sometidos a regulación por disminución;²⁶ así, EpCAM es regulada en disminución para permitir la separación de las células epiteliales del tumor y, a su vez, la citoqueratina facilitará la plasticidad celular y la migración. En este estudio, el uso de APE y P504S para definir las CPMs evita este problema; así Fizazi, en su estudio muestra resultados similares por medio de una tecnología que evita el empleo de citoqueratina o EpCAM. El hallazgo de CTC que expresan EpCAM no está en cuestión, sino que es la preocupación por los FN por la falta de expresión de EpCAM por las CTC. Utilizando una mezcla de antígenos contra la superficie celular, Mikolajczyk y col.,²⁷ en pacientes con cáncer de mama mostró una mayor tasa de detección de CTC, tanto cualitativa como cuantitativamente. En el cáncer de mama, el 34% de los pacientes tiene CTC que son negativas para EpCAM. Esta diferencia podría ser una posible explicación para la diferencia de nuestros hallazgos y los de Fizazi, con otros estudios basados en la detección de citoqueratina o EpCAM. Otra explicación es que las CPC pueden encontrarse en la prostatitis, pero en este caso las células son negativas para P504S.¹⁷ Esto muestra la importancia del método utilizado para la detección de células tumorales circulantes.

Aplicaciones de la prueba a la práctica clínica

La realización de una biopsia de próstata transrectal no es un procedimiento inocuo; Rietbergen y col.,²⁸ en un estudio con 5802 pacientes a los cuales se les realizó este procedimiento, comunicaron una incidencia de hospitalización del 0.5%, hemorragia rectal del 2.3%, fiebre persistente y hematuria en el 7.2%.

El servicio de urología de nuestro hospital ha implementado el uso de CPC como una prueba de tamizaje complementario en hombres candidatos a la realización

de una biopsia prostática por presunción de diagnóstico de CP y como una guía para la realización de las biopsias subsecuentes basada en los resultados de la prueba.

Las CPCs utilizan una tecnología simple y ampliamente presente que puede ser encontrada como parte del laboratorio de rutina y no requiere de altos costos para su implementación; en este momento, el costo total para el

sistema de salud de cada prueba en Chile es de € 27. Las CPCs utilizadas en conjunto con las pruebas de tamizaje actuales, APE y tacto rectal, pueden mejorar la eficacia del tamizaje, reduciendo la frecuencia de biopsias negativas, así como su número total y sus complicaciones. Además, la rentabilidad para el sistema de salud público en términos de utilización de recursos es positivo.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

APE, antígeno prostático específico; CPMs, células prostáticas malignas en sangre; CP, cáncer de próstata; NIP, neoplasia intraepitelial prostática; CPMC, células prostáticas malignas circulantes; HOSCAR, Hospital de Carabineros de Chile; DIPRECA, Hospital de la Dirección de Previsión de Carabineros de Chile; CPCs, células prostáticas en sangre; VP, verdaderos positivos; FP, falsos positivos; FN, falsos negativos; VN, verdaderos negativos; LR, *likelihood ratio*; RIC, rango intercuartílico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; CTCs, células tumorales circulantes.

Autoevaluación del artículo

La detección de células prostáticas en sangre (CPCs) podría ayudar al médico tratante en la decisión de enviar al paciente para una biopsia prostática; un examen negativo para CPCs se asocia con un resultado negativo en la primera, la segunda y la tercera biopsia. El examen utiliza inmunocitoquímica para definir el tipo de CPC, benigna o maligna.

¿Solamente en pacientes con cáncer hay células tumorales (prostáticas) circulantes?

A, Verdad en todos los cánceres; B, Pueden ser detectadas en enfermedades benignas; C, En cánceres de bajo grado CPCs puede ser negativo; D, Solo en pacientes con cáncer prostático.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136836

Cómo citar este artículo

Murray NP, Tapia P, Fuentealba C, Orellana N, Dueñas R. Células prostáticas circulantes para la detección de cáncer prostático. *Trabajos Distinguidos Urología* 7 (4):4-9, May 2016.

How to cite this article

Murray NP, Tapia P, Fuentealba C, Orellana N, Dueñas R. Circulating prostate cells as a predictive factor for prostate cancer detection. *Trabajos Distinguidos Urología* 7(4):4-9, May 2016.

Bibliografía

1. Pungalia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Impact of age, benign prostatic hyperplasia and cancer on prostate specific antigen level. *Cancer* 106:1507-13, 2006.
2. Boseman CB, Carver BS, Eastham JA, Veneble DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 167:1723-6, 2002.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 56:106-30, 2006.
4. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Tamos CG, et al. Prostate specific antigen cutoff of 2.6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favourable pathologic tumor features. *Urology* 60:469-473, 2002.
5. Auprich M, Augustin H, Budaus L et al. A comparative performance analysis of total APE, percentage free APE, APE velocity and urinary PCA3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int* 109:1627-35, 2011.
6. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 165:1562-1568, 2001.
7. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systemic review of pretreatment APE velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 27:398-403, 2009.
8. Schroder FH, Roobol MJ, Van der Kwast T, et al. Does APE velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol* 49:460-465, 2006.
9. Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Eng J Med* 360:1320-1328, 2009.
10. Andiole GL, Grubb RL III, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN et al. Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *NEJM* 360:1310-19, 2009.
11. Postma R, Roobol M, Schroeder FH, van der Kwast TH. Lesions predictive for prostate cancer in a screened population: first and second screening round findings. *Prostate* 61:260-6, 2004.
12. Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P, Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous extended multisite biopsy. *Urology* 60:836-40, 2002.
13. Antunes AA, Freire GC, Aiello Filho D, Cury J, Srougi M. Analysis of the risk factors for incidental carcinoma of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clinics* 61:545-550, 2006.
14. Mulholland SG, et al. Detection of hematogenous micrometastasis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 52:6110-6112, 1992.
15. Zhou M, Chinnaiyan AM, Ller CG et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 26:926-31, 2002.
16. Beach R, Gown AM, Peralta-Venturina MN et al. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 26:1588-96, 2002.
17. Murray NP, Reyes E, Badinez L et al. Circulating prostate cells found in men with benign disease are P504S negative: Clinical Implications. *J Oncol* ID 165014 e-pub <http://dx.doi.org/10.1155/2013/165014>.
18. Murray NP, Reyes E, Tapia P, Orellana N, Dueñas R, Fuentealba C, Badinez L. Diagnostic Performance of malignant prostatic cells detected in blood for early detection of prostate cancer: comparison to prostatic biopsy. *Arch Esp Urol* 64:961-971, 2011.
19. Stott SL, Lee RJ, Nagrath S, Yu M, Miyamoto DT, Ulkus L, et al. Isolation and characterization of circulating tumor cell from patients with localized and metastatic prostate cancer. *Sci Transl Med* 25:25, 2010.
20. Fizazi K, Morat L, Chauveinc L, Prapotnich D, De Crevoisier R, Escudier B et al. High detection rate of circulating tumor cells in blood of patients with prostate cancer using telomerase activity. *Ann Oncol* 18:518-21, 2007.
21. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochemistry and Cell Biology* 129:705-733, 2008.
22. Helo P, Cronin AM, Danila DC, Wenske S, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, et al. Circulating prostate tumor cells detected by RT-PCR in men with localized or castrate refractory prostate cancer: concordance with CellSearch assay and association with bone metastasis and with survival. *Clin Chem* 55:765-773, 2009.
23. Schaffer DR, Leversha MA, Danila DC. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:2023-2029, 2007.
24. Went PT, Lugli A, Meier S et al. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. *Hum Pathol* 1:122-128, 2004.
25. Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells detection: clinical impact and future directions. *Cancer Letters* 2:180-204, 2007.
26. Raimondi C, Gradilone A, Naso G, Vincenzi B, Petracca A, Nicolazzo C et al. Epithelial-mesenchymal transition and stemness features in circulating tumor cells from breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* (Epub ahead of print), 2011.
27. Mikolajczyk SD, Millar LS, Tsinberg P, Coutts SM, Zomorodi M, Pham T, et al. Detection of EpCAM negative and cytokeratin negative circulating tumor cells in peripheral blood. *J Oncol* (e-pub 2011 252361 Apr 19), 2011.
28. Rietbergen JB, Kruger AE, Krause R, Schroder F. Complications of transrectal ultrasound guided systematic sextant biopsies of prostate: evaluation of complication rates and risk factors within a population based screening population. *Urol* 49:875-880, 1997.

Trabajos Distinguidos Urología 7 (2016) 10-22

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 - Evolución de los Pacientes con Linfadenopatía Clínica Tratados mediante Prostatectomía Radical

Moschini M, Briganti A, Karnes R y colaboradores

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.; IRCCS Ospedale San Raffaele, Rochester, EE.UU.

[Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy]

European Urology 69(2):193-196, Feb 2016

La presencia de metástasis ganglionares halladas mediante estudios clínicos no representaría una contraindicación absoluta para la realización de prostatectomía radical en determinados pacientes con cáncer de próstata.

En la actualidad se acepta que el pronóstico de los pacientes con carcinoma de próstata que presentan metástasis ganglionares en el momento de la prostatectomía radical es desfavorable. Esto se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad vinculada con el cáncer que oscila entre el 23% y el 43%. Sin embargo, los pacientes tratados mediante prostatectomía radical con resección de los ganglios linfáticos pelvianos tendrían un nivel aceptable de supervivencia a largo plazo. En dicha población, la aplicación de estrategias terapéuticas adicionales puede resultar beneficiosa.

La evaluación prequirúrgica de los pacientes que serán sometidos a prostatectomía radical con resección de los ganglios linfáticos pelvianos generalmente incluye el empleo rutinario de herramientas de diagnóstico por imágenes. Esto permite estadificar a los pacientes con carcinoma de próstata de alto riesgo. No obstante, el diagnóstico por imágenes no es un método preciso para identificar las metástasis ganglionares pequeñas. Tanto en la *National Comprehensive Cancer Network Guidelines* como en otras recomendaciones vigentes, la prostatectomía radical con resección de los ganglios linfáticos pelvianos no es incluida como una opción terapéutica para aplicar a los pacientes con linfadenopatía clínica (cN+).

Al considerar la información mencionada, los autores se propusieron analizar el efecto de las linfadenopatías clínicas sobre la supervivencia de los pacientes con metástasis ganglionares pelvianas positivas de acuerdo con los resultados de la anatomía patológica (pN+).

Pacientes y métodos

Los autores llevaron a cabo el análisis de la información correspondiente a 302 pacientes con metástasis ganglionares tratados mediante

prostatectomía radical y resección de los ganglios linfáticos pelvianos. Los pacientes habían recibido tratamiento entre 1988 y 2003 en 2 centros de atención especializados. El estudio del papel de las linfadenopatías sospechosas en términos de mortalidad relacionada con el cáncer en forma específica fue llevado a cabo mediante un análisis multivariable de regresión de Cox.

Resultados y discusión

La resección de los ganglios linfáticos pelvianos había tenido lugar mediante la exéresis del tejido fibroadiposo de las cadenas ganglionares ubicadas a nivel ilíaco interno y externo y de obturador. No obstante, en algunos casos la resección fue más amplia e incluyó las cadenas presacra, ilíaca común, o ambas. La estadificación prequirúrgica de los pacientes tuvo lugar mediante tomografía computarizada abdominal y pelviana, resonancia magnética, o ambas técnicas de exploración. Los resultados de las imágenes fueron evaluados con el fin de definir la presencia de linfadenopatías sospechosas desde el punto de vista clínico (cN+). Como resultado de la exploración radiológica los pacientes fueron clasificados como cN+ o cN0 según la observación de linfadenopatías o su ausencia, respectivamente.

De acuerdo con los criterios actuales, un ganglio fue considerado maligno o sospechoso en presencia de un diámetro mayor de 8 o de 10 milímetros según la forma fuera redonda u ovalada, respectivamente. En cuanto a los tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes que recibieron los pacientes, se observó la aplicación posquirúrgica de terapia hormonal o radioterapia. La elección del tratamiento dependió de las preferencias del paciente y del profesional tratante, así como de las características del carcinoma. Si bien la intención al administrar una terapia adyuvante hormonal es que el paciente la reciba de por vida, no quedó claro si los pacientes discontinuaron el tratamiento ya que el análisis de los datos fue retrospectivo. En consecuencia, es posible que los pacientes hayan discontinuado el tratamiento en forma posterior al análisis efectuado.

La información analizada incluyó datos verificables correspondientes a las imágenes prequirúrgicas de 302 pacientes con metástasis ganglionares en el momento de la prostatectomía radical o de la resección de los ganglios linfáticos pelvianos. El 17% (n = 50) de dichos pacientes presentaban ganglios linfáticos sospechosos en las imágenes obtenidas. Estos pacientes conformaron el grupo cN+. En cambio, el 83% (n = 252) de los pacientes presentó resultados

negativos ante la exploración mediante imágenes y conformaron el grupo cN0. La exploración ósea también arrojó resultados negativos en todos los pacientes. En ningún caso se contó con una biopsia ganglionar prequirúrgica.

El período promedio de seguimiento fue de 16.4 años. Durante dicho lapso tuvieron lugar 161 fallecimientos, 70 de los cuales se atribuyeron al cáncer de próstata. La mortalidad relacionada específicamente con el cáncer tuvo una frecuencia del 26% para el grupo cN+ y del 23% para el grupo cN0. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier no arrojó diferencias entre los grupos al considerar la muerte generada por el cáncer. Concretamente, la supervivencia a 5, 10, 15 y 20 años tuvo una frecuencia del 92%, 82%, 75% y 70% en el grupo cN0 y del 91%, 82%, 69% y 58% en el grupo cN+, respectivamente.

En cuanto a los factores de riesgo de mortalidad relacionada con el cáncer en forma específica, los autores destacaron la cantidad de ganglios linfáticos positivos y el puntaje de Gleason de 8 a 10 como predictores multivariados significativos. En cambio, pertenecer al grupo cN+ no fue un factor predictor significativo. Es decir, si bien se observaron diferencias entre los grupos, la clasificación cN no influyó sobre la supervivencia de los pacientes. Dicho resultado tuvo lugar tanto al efectuar un análisis univariable como al realizar un análisis multivariable. En consecuencia, la resección de los ganglios linfáticos pelvianos podría efectuarse junto con la prostatectomía radical en determinados pacientes cN+ y arrojaría resultados similares en términos de supervivencia frente a los observados en individuos con un cuadro de alto riesgo en ausencia de cN+.

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos cN+ y cN0 en cuanto a la aparición de complicaciones durante el período posquirúrgico. Los resultados obtenidos podrían vincularse con la precisión de las herramientas de diagnóstico por imágenes para detectar metástasis ganglionares. En este sentido, Briganti y colaboradores hallaron que el diagnóstico por imágenes tiene un nivel bajo de precisión. Estos autores analizaron la información correspondiente a 1451 pacientes estadiados mediante tomografía computarizada abdominal y pelviana prequirúrgica y sometidos a una prostatectomía radical con resección de los ganglios linfáticos pelvianos. Los resultados de dicho análisis indicaron un nivel de sensibilidad, especificidad y precisión del 13%, 96% y 54.6%, respectivamente. Es posible que debido a que la prostatectomía radical no se realiza en pacientes con metástasis ganglionares confirmadas mediante la anatomía patológica, dicha indicación se haya extendido a todos los pacientes incluidos en el grupo cN+. Según refieren los autores del presente estudio, no se cuenta con información sobre las consecuencias de cN+ en términos de supervivencia en hombres tratados mediante prostatectomía radical.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que los datos fueron obtenidos

mediante una estrategia retrospectiva y observacional. En consecuencia, es necesario contar con estudios de validación prospectivos y aleatorizados. En el presente análisis solamente se incluyeron pacientes que habían sido evaluados mediante imágenes durante el período prequirúrgico. Esto podría traducirse en un sesgo de selección. El estudio no incluyó un grupo control de individuos cN+ no tratados mediante prostatectomía radical que recibieron radioterapia o terapia hormonal. De todos modos, los autores consideran que dicha limitación no introdujo un sesgo significativo.

Conclusión

No existirían diferencias de supervivencia entre los estadios cN+ y cN0 en hombres tratados mediante prostatectomía radical debido a la presencia de carcinoma de próstata con metástasis ganglionares. El hallazgo de un cuadro cN+ durante la etapa prequirúrgica no se asoció con un aumento del riesgo de fallecimiento. En consecuencia, el estadio cN+ no representaría una contraindicación absoluta para la realización de prostatectomía radical en determinados pacientes con cáncer de próstata.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/151224

2 - Recomendaciones de la *European Association of Urology (EAU)* para el Tratamiento Intervencionista de la Urolitiasis

Türk C, Petrik A, Knoll T y colaboradores

Rudolfstiftung Hospital, Viena, Austria

[EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis]

European Urology 69(3):475-482, Mar 2016

El tratamiento de las urolitiasis debe ser individualizado para cada paciente, de acuerdo con el tamaño del cálculo, su localización y composición, así como según las preferencias del paciente y la destreza del operador. Las recomendaciones actuales privilegian la ureteroscopia y la nefrolitotomía percutánea para la mayoría de los cálculos renales y ureterales.

Esta revisión resume las recomendaciones actuales de la *European Association of Urology (EAU)* para el tratamiento de los cálculos de las vías urinarias superiores. Un bibliotecario profesional llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura médica, para todos los apartados de las recomendaciones de tratamiento de la urolitiasis, que abarcó hasta agosto de 2014. Las búsquedas utilizaron la base de datos de revisiones sistemáticas y la de estudios clínicos controlados de la *Cochrane Library*, y las bases de datos Medline y Embase. Las búsquedas se hicieron con la terminología controlada de las bases respectivas. La herramienta *MesH* y la herramienta *Emtree* fueron utilizadas para lograr una búsqueda exhaustiva de términos relacionados.

En algunos casos, se utilizó un texto libre para controlar la sensibilidad de la pregunta. El foco de las búsquedas estuvo puesto en la identificación de todas las publicaciones científicas de nivel 1 (revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios clínicos controlados y aleatorizados). Si la búsqueda inicial lograba identificar suficientes datos para responder a la pregunta clínica específica, no se realizaba una búsqueda ulterior, expandida a publicaciones de menor nivel. Se determinó el nivel de evidencia y el grado de recomendación de acuerdo con pautas internacionales estándar. Si la relación entre el nivel de evidencia y el grado de recomendación no era coincidente, la recomendación final surgía de la discusión de un comité de expertos.

Indicaciones para la eliminación activa de los cálculos y la elección del procedimiento

Los expertos de la EAU consideran las siguientes indicaciones para la eliminación activa de los cálculos renales: crecimiento del cálculo, tamaño > 15 mm, tamaño < 15 mm (cuando la conducta expectante no es la mejor opción), pacientes con alto riesgo de volver a formar cálculos, obstrucción de la vía urinaria, infección, cálculos sintomáticos, enfermedad concurrente, situación social o elección del paciente (estilo de vida, profesión, ocupación, etc.). Para el caso de los cálculos ureterales, los expertos recomiendan las siguientes indicaciones para su eliminación activa: baja probabilidad de eliminación espontánea, dolor persistente a pesar de analgesia adecuada, obstrucción persistente o insuficiencia renal.

Las modalidades actuales de tratamiento, aptas para la eliminación activa de cálculos renales, son la litotricia por ondas de choque (LOC), la nefrolitotomía percutánea (NLP) y la ureteroscopia. La eficacia de la NLP se ve poco afectada por el tamaño del cálculo, mientras que la eficacia de la LOC y de la ureteroscopia (medida por la tasa de ausencia de cálculos [TAC]) es inversamente proporcional al tamaño del cálculo. La ureteroscopia flexible presenta menores TAC para los cálculos > 20 mm y requiere, a menudo, de procedimientos reiterados. Los cálculos > 20 mm deberían ser tratados inicialmente por NLP, debido a que la LOC a veces necesita múltiples tratamientos. La LOC logra TAC aceptables para los cálculos ≤ 20 mm, excepto que éstos se encuentren en el polo renal inferior, donde la endourología se considera una alternativa aceptable. Los factores predictivos negativos para el éxito de la LOC incluyen la presencia de cálculos resistentes a las ondas de choque (oxalato de calcio monohidratado, brushita o cistina), un ángulo infundibulopelviario muy cerrado, un cáliz del polo inferior elongado (> 10 mm) y un infundíbulo angosto (< 5 mm). Se discute el valor de las medidas complementarias (inversión, vibración, hidratación) para mejorar los resultados de la LOC. Los métodos

laparoscópicos o la cirugía a cielo abierto son alternativas posibles si otras modalidades fracasan o no están disponibles.

Las TAC globales luego de una ureteroscopia o de una LOC son comparables. Se debe informar a los pacientes que la ureteroscopia tiene una probabilidad mayor de eliminar los cálculos con un único procedimiento, pero tiene mayor porcentaje de complicaciones.

Recomendaciones generales para la extracción de cálculos

Las infecciones de las vías urinarias deben tratarse anticipadamente, siempre que se planifique un procedimiento de eliminación de cálculos. En los pacientes con infección significativa y con obstrucción debe implementarse el drenaje renal durante varios días, previamente al procedimiento. Para las ureteroscopias, la administración de una dosis única de antibióticos es suficiente. La profilaxis antibiótica reduce considerablemente la frecuencia de episodios febriles después de una NLP, incluso en pacientes con urocultivos basales negativos. Para las LOC, no se recomienda la profilaxis antibiótica de rutina, que debe reservarse para los pacientes con alto riesgo de infección (catéteres permanentes, nefrostomías, cálculos infectados).

Los pacientes obesos o aquellos con trastornos de la coagulación tienen mayores riesgos de complicaciones y menores tasas de éxitos. La NLP y la ureteroscopia son alternativas más eficaces para los cálculos de dureza especial (brushita, oxalato de calcio monohidratado y cistina). El riesgo de recurrencia es alto en los pacientes con fragmentos residuales después del tratamiento. Los fragmentos mayores de 5 mm pueden requerir una intervención con mayor probabilidad que los fragmentos menores de 5 mm. Los criterios de indicación para la eliminación activa de cálculos residuales y la selección del procedimiento deben estar basados en los mismos criterios que para el tratamiento inicial de los cálculos.

La presencia de cálculos en una embarazada requiere un enfoque especial. Si no se produce la eliminación espontánea, o si aparecen complicaciones, es necesaria la colocación de una endoprótesis o la colocación de un tubo percutáneo de nefrostomía. Dado que estas alternativas tienen poca aceptación por parte de la paciente, la ureteroscopia es una alternativa razonable.

Modalidades de eliminación activa de cálculos LOC

La LOC es uno de los métodos para la eliminación activa de los cálculos. Se recomienda disminuir la frecuencia de la onda de choque, de 120 ondas/min a 60 ondas/min o a 90 ondas/min, para mejorar la efectividad y la TAC. El número de choques que pueden ser administrados en una sola sesión depende del tipo de litotritor y de la potencia de las ondas de choque. Una secuencia escalonada de aplicación, de potencia creciente, ayuda a evitar el daño potencial a las estructuras renales. Las presentes pautas incluyen

recomendaciones para mejorar el acoplamiento acústico y para tratar el dolor. Las recomendaciones incluyen la utilización de una frecuencia de onda óptima (entre 1.0 y 1.5 Hz), el uso correcto del gel de acoplamiento (esencial para la transmisión eficaz de la onda de choque), la analgesia apropiada, para reducir al mínimo los movimientos, y la monitorización ecográfica o radioscópica durante el procedimiento.

Si bien la LOC tiene menor tasa de complicaciones que la NLP y que la ureteroscopia, las recomendaciones refieren contraindicaciones específicas. Éstas incluyen el embarazo, la presencia de coagulopatías, el uso de anticoagulantes, la infección urinaria no controlada, las malformaciones esqueléticas significativas, la obesidad grave (impide el centrado adecuado de las ondas de choque), la presencia de un aneurisma o de una malformación vascular en la vecindad del cálculo y la existencia de una obstrucción de la vía urinaria, distal al cálculo.

Los pacientes con cálculos, o con fragmentos residuales de cálculos después de una LOC, deben ser seguidos periódicamente para controlar su evolución. Después de una LOC (o de una ureteroscopia), y en presencia de fragmentos residuales, se recomienda un tratamiento médico expulsivo, con la utilización de un bloqueante alfa.

NLP

Para la NLP se dispone de endoscopios de diferentes diámetros. Los sistemas miniaturizados son promocionados por su mayor eficacia sobre los equipos estándar, pero no hay estudios controlados que así lo demuestren. Las contraindicaciones para la NLP incluyen la anticoagulación (debe suspenderse previamente al procedimiento), la infección no tratada, la presencia de un tumor en la zona de acceso, la sospecha de una neoplasia renal maligna y el embarazo.

Los estudios realizados muestran que tanto la posición prona como la posición supina son comparables en cuanto a la seguridad y a la duración del procedimiento de NLP. La posición prona ofrece mayor cantidad de opciones para las punciones y, por lo tanto, es la preferida para los procedimientos del polo superior o para los procedimientos que requieren múltiples accesos. La interposición del colon en el trayecto de acceso para la NLP puede provocar lesiones en la víscera. La tomografía computarizada preoperatoria o la ecografía intraoperatoria permiten una adecuada visualización y disminuyen el riesgo de lesiones.

Los sistemas ultrasónicos y los sistemas neumáticos son los más comúnmente utilizados con los nefroscopios rígidos. Los sistemas con láser se utilizan en los instrumentos flexibles. La litotricia electrohidráulica no se considera actualmente una técnica de primera línea, debido a la posibilidad de daños colaterales a las estructuras circundantes.

Las complicaciones posoperatorias más comunes de la NLP son la fiebre, la hemorragia, la fístula urinaria y los cálculos residuales. La fiebre perioperatoria puede ocurrir aun con urocultivos previos negativos, debido a que el mismo cálculo puede ser la fuente

de la infección. La hemorragia puede tratarse con el pinzamiento transitorio del catéter de nefrostomía percutánea, aunque en casos de hemorragia grave puede ser necesaria la oclusión embólica selectiva.

La decisión acerca de la colocación de una nefrostomía percutánea depende de la presencia de cálculos residuales, de la probabilidad de un segundo procedimiento, de la ocurrencia de hemorragia intraoperatoria, de perforaciones, de obstrucción ureteral o de bacteriuria por cálculos infectados, y también de las situaciones de pacientes monorrenos o con coagulopatías.

Ureteroscopia

Los avances técnicos y la introducción de una amplia gama de equipos descartables han llevado a un mayor uso de la ureteroscopia con ureteroscopios rígidos o flexibles. El estándar actual para los ureteroscopios rígidos es un calibre menor de 8 F. La ureteroscopia tiene pocas contraindicaciones específicas. Por motivos de seguridad, se debe contar con un equipo de radioscopia disponible. El uso de dilatadores o de un ureteroscopio rígido puede ser de ayuda si la introducción del ureteroscopio flexible es dificultosa. Las vainas de acceso ureteral, disponibles en distintos calibres, pueden permitir el acceso reiterado a la vía urinaria superior. Estas vainas disminuyen la presión intrarrenal, mejoran la visión y reducen el tiempo del procedimiento.

El objetivo de la ureteroscopia es la extracción completa del cálculo. Las técnicas de desmenuzamiento deben reservarse para los cálculos de gran tamaño. El uso de rutina de endoprótesis no es necesario para todas las ureteroscopias, pero puede ser de ayuda para los cálculos grandes, ya que disminuye tanto el tiempo del procedimiento como las complicaciones.

La tasa global de complicaciones posteriores a una ureteroscopia está entre el 9% y el 25%. La mayoría de las complicaciones son de poca gravedad y no requieren tratamiento. La avulsión ureteral y las estenosis ocurren raramente (< 1%).

Conclusiones

Las decisiones terapéuticas para las urolitiasis deben ser individualizadas para cada paciente en particular, sobre la base del tamaño del cálculo, la localización, las preferencias del paciente, la destreza del operador y (en caso de conocerse) la composición química del cálculo. La LOC extracorpórea, si bien es aún de utilidad en casos seleccionados, ha perdido su posición como modalidad terapéutica de primera línea. Las recomendaciones actuales privilegian los procedimientos endourológicos, como la ureteroscopia y la NLP, para la mayoría de los cálculos renales y ureterales. Las técnicas de cirugía a cielo abierto y las técnicas laparoscópicas tienen indicaciones limitadas. Las opciones actualmente recomendadas apuntan hacia las técnicas mínimamente invasivas con bajas tasas de complicaciones.

3 - El Tratamiento Actual de los Pacientes con Prostatitis y Dolor Pelviano Crónico es Empírico

Magistro G, Wagenlehner F, Nickel J y colaboradores

Ludwig Maximilians-Universität München, Munich, Alemania; Queen's University, Kingston, Canadá

[Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome]

European Urology 69(2):286-297, Feb 2016

El tratamiento recomendado para los pacientes con prostatitis y dolor pelviano crónico es multimodal y depende del fenotipo clínico. Es necesario contar con estudios que permitan validar el tratamiento orientado según el fenotipo, ya que es una posible alternativa al tratamiento empírico actual.

Los pacientes con síntomas del tracto urinario inferior y dolor pelviano generado por enfermedades prostáticas presentan una afectación significativa de la calidad de vida. De acuerdo con los datos disponibles, los síntomas similares a la prostatitis tienen una frecuencia del 2.2% al 9.7%. El *National Institutes of Health* (NIH) elaboró una definición y un sistema de clasificación de la prostatitis aceptados internacionalmente para utilizar en el ámbito clínico y también en el campo de la investigación.

Los síndromes de prostatitis pueden consistir en infecciones agudas o crónicas, síndrome de dolor pelviano crónico y prostatitis asintomática. La presencia de microorganismos uropatogénicos causantes puede detectarse en menos del 10% de los pacientes con prostatitis, en tanto que un episodio infeccioso agudo genera prostatitis bacteriana en el 10% de los pacientes y síndrome de dolor pelviano crónico en ese mismo porcentaje de los casos. Además, más del 90% de los hombres con síntomas característicos de prostatitis presentan un síndrome de dolor pelviano crónico.

El *National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index* (NIH-CPSI) elaboró un parámetro objetivo para la evaluación de los síntomas asociados con la prostatitis. Su aceptación permitió contar con un sistema de clasificación aplicable en diferentes estudios clínicos. Como era de esperar, los pacientes con prostatitis bacteriana reciben tratamiento antibiótico. No obstante, el tratamiento adecuado de los pacientes con dolor pelviano crónico resulta complejo. A esto se suma la falta de datos suficientes sobre la complejidad y la heterogeneidad fisiopatológicas del síndrome de dolor pelviano crónico. Hasta el momento, no se han realizado estudios clínicos que permitan identificar un tratamiento administrado como monoterapia que sea eficaz. Además, un metanálisis de estudios controlados y aleatorizados en los que se aplicó la NIH-CPSI no arrojó resultados concluyentes sobre el tratamiento de este cuadro.

El objetivo de esta revisión sistemática fue elaborar las recomendaciones más apropiadas y aplicables en la práctica clínica para el tratamiento de los pacientes con dolor pelviano crónico.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de estudios mediante el uso de las bases de datos PubMed y Cochrane de acuerdo con las pautas incluidas en el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*. Los estudios de interés fueron aleatorizados y controlados, o metanálisis sobre el tratamiento de los pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico. También se consultaron las referencias de los estudios seleccionados para incorporar mayor información.

Sólo se incluyeron estudios clínicos, aleatorizados y controlados publicados en inglés, entre enero de 1988 y diciembre de 2014. Los participantes debían presentar prostatitis crónica de clase IIIA o IIIB, según la definición del NIH. El parámetro de evaluación debía ser el NIH-CPSI.

Resultados

Prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico

El cuadro de prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico de clase III se caracteriza por dolor o malestar urológico en la región pelviana acompañado de síntomas urinarios o disfunción sexual. Según la presencia de leucocitos en muestras de líquido prostático, los cuadros pueden clasificarse como inflamatorios (clase IIIA) y no inflamatorios (clase IIIB). Estos síntomas deben estar presentes al menos durante 3 de los últimos 6 meses. Es importante efectuar un diagnóstico diferencial correcto frente a otros cuadros, como el cáncer, la infección urinaria y los trastornos autonómicos o neurológicos.

Los pacientes con síntomas de prostatitis manifiestan dolor o malestar perineal, testicular y peniano que puede asociarse con síntomas del tracto urinario inferior y disfunción sexual, que persisten al menos durante 3 meses. En general, estos pacientes también presentan una afectación cognitiva, conductual, sexual o emocional. Esto debe ser evaluado junto con el resto de los síntomas de manera sistemática.

La evaluación de la gravedad y de las consecuencias de los síntomas es un paso inicial a la hora de atender a un paciente con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico. Esta debe efectuarse mediante el NIH-CPSI, una herramienta objetiva para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con síntomas de prostatitis. Es un cuestionario autoaplicado que incluye 9 preguntas relacionadas con el dolor, los síntomas urinarios y la calidad de vida. Además, el *International Prostate Symptom Score* y el *International Index of Erectile Function* son alternativas que permiten evaluar el cuadro clínico actual y el curso de la enfermedad a medida que se instituye el tratamiento.

El examen físico de los pacientes debe incluir la exploración del abdomen, los genitales, el periné y la próstata. También se recomienda evaluar los puntos

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Urología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

gatillo miofasciales, y la disfunción de la pelvis y del piso pelviano. El estudio de laboratorio estándar se basa en la realización de cultivos microbiológicos destinados a identificar una prostatitis crónica bacteriana (NIH tipo II). Con dicho fin se aconseja efectuar la prueba de los 4 vasos de Meares y Stamey. Mientras que la presencia de leucocitos permite confirmar el cuadro de prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico de tipo IIIA, los pacientes con un cuadro de tipo IIIB no tienen signos de inflamación. De todos modos, la utilidad clínica de dicha clasificación no fue definida. Los estudios urodinámicos son útiles en los pacientes con síntomas relacionados con el vaciamiento y el llenado vesical, en tanto que la cistoscopia o la uretrografía retrógrada pueden servir para descartar una obstrucción en el flujo de salida.

El tratamiento efectivo de los pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico es complicado debido a la heterogeneidad clínica y a la falta de datos concluyentes sobre la fisiopatología de la enfermedad. Los antibióticos se prescriben sobre la base de datos empíricos. Según los resultados de diferentes estudios, la administración de ciprofloxacina o levofloxacina no brinda una respuesta significativa en comparación con la de placebo. Si bien el tratamiento con tetraciclina fue superior al placebo, los datos no permiten elaborar recomendaciones sobre el empleo de antibióticos como primera opción terapéutica en los pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico.

En 7 estudios se investigó el uso de bloqueantes alfa adrenérgicos, aunque los resultados fueron heterogéneos. Por ejemplo, el tratamiento durante 12 semanas arrojó resultados positivos, en tanto que la mayoría de los estudios de 6 semanas de duración no indicaron beneficios. Algunos autores sugirieron la utilidad de la tamsulosina, pero otros no observaron ninguna ventaja con el uso de este fármaco. Asimismo, la monoterapia con antiinflamatorios o inmunomoduladores no es eficaz en los pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico de clase IIIA. Esto se observó con los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, rofecoxib y celecoxib, y con la administración de prednisolona, tanezumab y zafirlukast.

Los tratamientos hormonales no pueden recomendarse como primera línea para los pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico. Según los resultados de 2 estudios, la finasterida y la mepartricina no mejoraron el cuadro clínico en forma significativa en comparación con el placebo luego de 6 meses y 60 días de seguimiento, respectivamente. En cuanto a la fitoterapia, en un estudio se evaluó el uso de quercetina, un bioflavonoide con propiedades antioxidantes que brindó un alivio sintomático significativo en comparación con el placebo. En otro estudio se analizó el efecto del extracto de polen estandarizado (cernilton), cuya administración mejoró significativamente el resultado del NIH-CPSI en comparación con el placebo. Lo antedicho permite indicar cierto nivel de utilidad de los agentes

fitoterapéuticos en los pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico.

Dado que el síntoma dominante asociado con este cuadro es el dolor, se evaluó el uso de neuromoduladores analgésicos. La administración de pregabalina durante 6 semanas se asoció con una respuesta terapéutica adecuada al evaluar el dolor, aunque produjo efectos adversos neurológicos con mayor frecuencia que el placebo. Si bien la diferencia frente al placebo no fue significativa en cuanto a la respuesta terapéutica, los beneficios clínicos fueron considerables, aunque no es posible recomendar el empleo de pregabalina como fármaco de primera línea para el tratamiento de esta afección.

La modulación de la fisiología vesical se considera una opción potencialmente útil para el tratamiento de los pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico debido al origen fisiopatológico en común con otros cuadros que provocan dolor pelviano, como la cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical. Según lo informado, la administración de pentosano polisulfato durante 16 semanas tuvo un efecto positivo, aunque no significativo, en comparación con el placebo y, por lo tanto, no puede incluirse entre las opciones de primera línea de tratamiento.

La fisioterapia brindó un alivio moderado del dolor asociado con la disfunción musculoesquelética en pacientes con diferentes síndromes. En presencia de prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico se evaluó la aplicación de fisioterapia miofascial, estimulación percutánea del nervio tibial posterior, acupuntura o electroacupuntura, terapia de ondas de choque extracorpóreas en la región perineal, terapia sonoelectromagnética y ejercicio aeróbico. Según los resultados publicados, al menos ciertos subgrupos de pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico podrían beneficiarse con la fisioterapia.

La combinación de tratamientos se evaluó en un estudio que comparó la monoterapia con ciprofloxacina o tamsulosina frente a la combinación de ambos o la administración de placebo. Tras 6 semanas de seguimiento no se observaron diferencias entre los tratamientos activos y el placebo. En otro estudio controlado con placebo se comparó el uso de doxazosina, la combinación de doxazosina, ibuprofeno y tiocolchicósido, o la administración de placebo durante 6 meses. La monoterapia con doxazosina tuvo una eficacia similar frente a la terapia combinada y ambas resultaron significativamente superiores en comparación con el placebo.

El análisis de la información no autoriza a elaborar recomendaciones para la monoterapia en los pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico. La combinación de bloqueantes alfa adrenérgicos y antibióticos puede tener un efecto aceptable en algunos pacientes, aunque la heterogeneidad de los estudios no permite efectuar un metanálisis fidedigno.

El tratamiento multimodal de estos pacientes puede abordarse mediante el sistema UPOINT. Este consiste en la fenotipificación clínica de acuerdo con 6

dominios predefinidos que comprenden los síntomas urinarios, psicológicos, específicos de cada órgano, infecciosos, neurológicos/sistémicos y relacionados con la sensibilidad muscular. Su aplicación permite diferenciar fenotipos clínicos y evaluar la correlación de los dominios con la gravedad y la duración de los síntomas y la enfermedad. Según lo informado, hay una correlación entre los dominios UPOINT y el puntaje total NIH-CPSI. De todos modos, es necesario contar con más estudios para validar el abordaje mediante el sistema UPOINT.

Conclusión

La presente revisión permitió evaluar la información correspondiente al tratamiento actual más apropiado para los pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico. No fue posible obtener información sobre la fisiopatología de la enfermedad, lo cual es importante para la identificación de blancos terapéuticos. En consecuencia, hasta el momento, el tratamiento adecuado es un desafío para el profesional y para el paciente. De hecho, el problema más importante vinculado con el tratamiento es la imposibilidad de realizar recomendaciones fundamentadas para administrar monoterapias eficientes. La información científica indica que el cuadro es heterogéneo y tendría un origen multifactorial que contribuye a la aparición de diferentes tipos de síntomas en cada caso. El tratamiento recomendado es multimodal y depende del fenotipo clínico de cada paciente. Es necesario contar con más estudios que permitan validar el tratamiento orientado según el fenotipo, ya que es una posible alternativa eficaz ante el tratamiento empírico actual.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151225

4 - Resumen de las Recomendaciones sobre Neurourología de la *European Association of Urology* (EAU)

Groen J, Pannek J, Blok B y colaboradores

Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

[Summary of *European Association of Urology* (EAU) Guidelines on Neuro-Urology]

European Urology 69(2):324-333, Feb 2016

La afectación del tracto urinario bajo generada por trastornos neurológicos puede generar cuadros neurouroológicos variados y secuelas a largo plazo como la insuficiencia renal y la urosepsis. En consecuencia, es fundamental efectuar un diagnóstico y aplicar un tratamiento oportuno.

La afectación del tracto urinario bajo generada por trastornos neurológicos puede generar cuadros neurouroológicos variados y secuelas a largo plazo, la más grave de las cuales es la insuficiencia renal y la urosepsis. El factor de riesgo más importante es el

aumento de la presión intravesical con reflujo véscico-uretero-renal o sin éste. La disfunción neurológica también puede generar incontinencia urinaria y trastornos de evacuación vesical con la consiguiente aparición de infecciones urinarias, además de trastornos sexuales e intestinales.

En el presente estudio se evaluaron las *European Association of Urology Guidelines on Neuro-Urology* actualizadas en 2015. El objetivo de dichas recomendaciones fue brindar información de utilidad para la práctica clínica sobre los trastornos neurouroológicos observados en pacientes adultos.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda estructurada de información en las bases de datos Medline, Embase y *Cochrane Library*. El análisis de la información permitió elaborar niveles de fundamentación y grados de recomendación, los cuales no se relacionaron entre sí en forma lineal.

Resultados

Epidemiología

La presencia de trastornos neurológicos centrales y periféricos se asoció con un riesgo elevado de trastornos funcionales del tracto urinario. Por ejemplo, la lesión de la médula espinal suprasacra se vincula con una frecuencia elevada de hiperactividad del detrusor y de disinerxia entre el esfínter y el detrusor. Asimismo, la esclerosis múltiple puede provocar síntomas neurouroológicos en casi todos los pacientes con más de 10 años de evolución.

Diagnóstico

La evaluación clínica del paciente con trastornos neurológicos asociados con una disfunción del tracto urinario bajo no siempre permite arribar a un diagnóstico en forma simple. Dicha evaluación debe incluir la realización de una historia clínica detallada, un examen físico sistemático, un diario miccional y pruebas urodinámicas. Tanto el diagnóstico como el tratamiento oportunos de los pacientes con trastornos neurouroológicos congénitos y adquiridos permitirán evitar el deterioro irreversible del tracto urinario bajo y alto. Además, es posible que los síntomas del tracto urinario bajo constituyan el cuadro de presentación de la afección neurológica.

La evaluación de los pacientes debe incluir la consideración de los antecedentes clínicos y del cuadro actual. Los síntomas por valorar se relacionan tanto con el tracto urinario como con el sistema gastrointestinal y la función sexual y neurológica. Los síntomas de alarma como el dolor, las infecciones y la fiebre deben ser evaluados en profundidad. Asimismo, es importante conocer las características del estilo de vida y evaluar la disreflexia autonómica, entre otros cuadros. El uso de un diario miccional cada 2 o 3 días es recomendable para detectar cuadros como un aumento de la frecuencia, la afectación del volumen vesical, las evacuaciones nocturnas, la urgencia miccional y la incontinencia urinaria.

Un aspecto importante que debe ser considerado es la calidad de vida de los pacientes con trastornos neurológicos. De este modo será posible conocer la variación generada por los tratamientos aplicados. Por ejemplo, se demostró que la funcionalidad urodinámica afecta la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con lesión de la médula espinal. En consecuencia, es fundamental evaluar la calidad de vida actual y esperada. Hasta el momento no se cuenta con cuestionarios específicos para evaluar la calidad de vida en pacientes con trastornos neurológicos. De todos modos, existen cuestionarios de utilidad como el *Qualiveen*, diseñado específicamente para evaluar a los pacientes con lesión de la médula espinal.

El examen físico debería ser lo más exhaustivo posible e incluir la evaluación de todos los síntomas y reflejos relacionados con la zona urogenital, el esfínter anal y el piso pelviano. La información recabada será esencial para interpretar los resultados de las pruebas diagnósticas efectuadas con posterioridad.

La evaluación urodinámica permite conocer la función del tracto urinario bajo de un modo objetivo, aunque puede provocar disreflexia autonómica en pacientes con lesiones de la médula espinal, lo cual representa un riesgo considerable y requiere el vaciamiento inmediato de la vejiga y la administración de un tratamiento específico. Las pruebas urodinámicas no invasivas incluyen la uroflujometría libre y la evaluación del residuo vesical posmiccional por ecografía. En cuanto a las pruebas urodinámicas invasivas, la cistometría de llenado es el único método que permite cuantificar la función de almacenamiento vesical. Los hallazgos patológicos pueden incluir la hiperactividad del detrusor, la disminución de la distensibilidad vesical, las sensaciones anormales, la incontinencia y la uretra incompetente, entre otros. Los estudios de presión de flujo permiten evaluar la coordinación entre el detrusor y la uretra o el piso pelviano durante la etapa de vaciamiento, en tanto que la electromiografía permite evaluar la capacidad del paciente para controlar el piso pélvico. Es importante informar a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de afecciones del tracto urinario alto en presencia de trastornos neurológicos y evaluar la función renal ante cualquier indicio de deterioro.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con síntomas neurológicos tiene por finalidad principal proteger el tracto urinario alto, lograr la continencia urinaria, recuperar la función del tracto urinario bajo y mejorar la calidad de vida. Las opciones terapéuticas conservadoras no invasivas incluyen la aplicación de técnicas de vaciamiento vesical como la maniobra

de Credé o de Valsalva. También pueden emplearse complementos externos para lograr la continencia social como los apósitos y los catéteres tipo condón y aplicarse técnicas de rehabilitación del tracto urinario bajo como la estimulación eléctrica, la estimulación magnética transcraneal repetitiva y la electromiografía.

Las drogas de primera línea para el tratamiento de los pacientes con hiperactividad del detrusor de origen neurogénico son los antimuscarínicos. Los inhibidores de la fosfodiesterasa pueden constituir una alternativa o combinarse con los antimuscarínicos. Los agonistas de los receptores beta 3 adrenérgicos no fueron evaluados en pacientes neurológicos en forma adecuada, en tanto que el complemento con desmopresina podría ser de utilidad aunque conlleva un aumento del riesgo de hiponatremia. No se cuenta con estudios que avalen el uso de drogas parasimpático miméticas o agonistas cannabinoides en caso de hipoactividad del detrusor. Los bloqueantes alfa adrenérgicos serían de utilidad para disminuir la resistencia de vaciado vesical. Hasta el momento no existen estudios de calidad adecuada sobre la eficacia del tratamiento farmacológico de los pacientes neurológicos con incontinencia urinaria de estrés.

El tratamiento mínimamente invasivo en pacientes que no logran un vaciamiento vesical eficaz incluye la cateterización intermitente. Esta estrategia disminuye el riesgo de infección urinaria y puede ser efectuada por el propio paciente. Dicha disminución será significativa si la cateterización es estéril, aunque este procedimiento no puede considerarse rutinario. Una alternativa es la cateterización intermitente aséptica ya que se asocia con una disminución considerable de la contaminación externa del catéter. El tratamiento intravesical con drogas antimuscarínicas puede ser útil para disminuir la hiperactividad del detrusor y los efectos adversos. La inyección de toxina botulínica en la vejiga resulta eficaz en pacientes con trastornos neurológicos, aunque puede generar infecciones y aumentar el residuo vesical posmiccional. La electroestimulación intravesical se emplea con el fin de recuperar el control volitivo del detrusor. En caso de obstrucción funcional, incontinencia urinaria e hipoactividad del detrusor puede ser necesario reducir la resistencia de vaciado vesical con el fin de proteger el tracto urinario alto. Esto puede lograrse mediante intervenciones quirúrgicas o deservación química del esfínter.

Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen los procedimientos aplicados sobre el cuello vesical y la uretra con el objetivo de disminuir la incontinencia urinaria. La estimulación de la raíz sacra anterior puede ser útil en determinados pacientes con el fin de producir una contracción del detrusor. Asimismo, la neuromodulación sacra fue aplicada con buenos resultados en pacientes con trastornos neurológicos, aunque es necesario contar con estudios adicionales al respecto. Otras estrategias quirúrgicas incluyen el aumento del tamaño vesical y el desvío urinario.

Infeción urinaria

La infección del tracto urinario se caracteriza por la aparición de signos y síntomas urinarios que coinciden con bacteriuria, leucocituria y urocultivos positivos. En presencia de enfermedades neurológicas pueden observarse otros signos y síntomas como la fiebre, la incontinencia, la espasticidad, el letargo, la desnutrición, la alteración de las características de la orina, el dolor y la disreflexia autonómica, entre otros. El diagnóstico de los pacientes con sospecha de infección urinaria tiene lugar mediante el análisis de orina y el urocultivo.

El tratamiento de los pacientes con bacteriuria asintomática mediante el uso de dosis únicas de las drogas aumenta la resistencia de las cepas bacterianas y no mejora la evolución, con lo cual es desaconsejado. En pacientes con enfermedades neurológicas, cualquier infección del tracto urinario es complicada por definición. Por este motivo, no se recomienda el uso de dosis únicas. La duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección y del compromiso renal y prostático. En general se recomienda administrar un tratamiento durante 5 a 7 días, aunque puede extenderse hasta 14 días. El antibiótico a emplear dependerá de los resultados del antibiograma, aunque si es necesario instaurar un tratamiento inmediato se recomienda administrar la droga acorde con el perfil de resistencia local e individual.

La infección del tracto urinario puede ser recurrente en pacientes con cuadros neurológicos. Esto indica que el tratamiento del trastorno funcional subyacente no es adecuado. En consecuencia, es recomendable mejorar la función vesical y eliminar los factores que exacerban las infecciones como los catéteres. En hombres tratados mediante cateterización intermitente, el empleo de catéteres hidrófilos disminuye la frecuencia de infección urinaria. Esto no pudo ser demostrado en mujeres. El empleo de un antibiótico alternativo semanal también disminuye la frecuencia de infección del tracto urinario en pacientes con lesión de la médula espinal. En cambio, el uso preventivo de antibióticos en dosis bajas no disminuye la frecuencia de infección del tracto urinario. Por el contrario, incrementa la resistencia bacteriana.

Disfunción sexual y fertilidad

Hombres con disfunción sexual y eréctil

El tratamiento de primera línea para los hombres con disfunción eréctil y enfermedades neurológicas consiste en la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. No obstante, la erección sólo se logrará en pacientes que posean un nivel residual de función nerviosa. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 pueden generar cefaleas, sofocos, dispepsia y congestión nasal. Además, los pacientes con tetraplejía o paraplejía y atrofia multisistémica pueden presentar hipotensión al recibir los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Se contraindica su administración en pacientes tratados con nitratos. Una alternativa es el uso de dispositivos mecánicos como los anillos penianos o las bombas de vacío, aunque su empleo no está difundido.

La inyección intracavernosa o la aplicación intrauretral de drogas también constituyen opciones viables. Por ejemplo, la inyección intracavernosa de alprostadil, papaverina y fentolamina resultó efectiva en pacientes con trastornos neurológicos como lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple y diabetes mellitus. No obstante, la aplicación debe ser cautelosa ya que pueden observarse complicaciones como el dolor, el priapismo y la fibrosis de los cuerpos cavernosos. En ausencia de efectos ante el uso de tratamientos conservadores se recomienda considerar la colocación de prótesis penianas.

El daño neurológico puede afectar la fertilidad masculina debido a la disfunción eréctil y a la afectación de la eyaculación y de la calidad del semen. La eyaculación retrógrada puede resolverse mediante el uso de drogas simpaticomiméticas que generen una contracción del cuello vesical. El catéter balón también puede ser efectivo al obstruir el cuello vesical. Otras opciones incluyen la electroeyaculación transrectal, la vibroestimulación y el masaje prostático. La aspiración de esperma epididimal y la extracción de esperma testicular mediante microcirugía pueden emplearse en ausencia de eficacia de otras opciones menos invasivas.

Mujeres con disfunción sexual

Las mujeres con trastornos neurológicos presentan disfunción sexual principalmente debido a la incontinencia urinaria, aunque la espasticidad también puede representar un problema. La lubricación inadecuada puede ser tratada mediante diferentes drogas, en tanto que el sildenafil puede mejorar el deseo sexual. En cuanto a la fertilidad, la capacidad reproductiva de las mujeres con lesión de la médula espinal se encontraría afectada en forma temporaria, sólo durante unos 6 meses posteriores a la lesión. No obstante, el riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto es mayor, lo cual se asocia con un incremento de la frecuencia de cesáreas y de la incidencia de peso bajo al nacer.

Conclusión

Los pacientes con trastornos neurológicos pueden presentar disfunción urinaria, sexual e intestinal y, en general, requieren tratamiento a largo plazo para mejorar la expectativa y la calidad de vida. En consecuencia, tanto el diagnóstico como el tratamiento deben ser oportunos para prevenir el deterioro del tracto urinario alto y bajo. La evaluación clínica exhaustiva generalmente se complementa con la realización de estudios urodinámicos, en tanto que el tratamiento neurológico requiere un abordaje multidisciplinario. Se recomienda escoger estrategias no invasivas en una primera instancia y, en ausencia de respuesta, optar por la intervención quirúrgica. Por último, es fundamental evaluar la función sexual y reproductiva de los hombres y las mujeres con enfermedades neurológicas.

5 - Epidemiología y Factores de Riesgo del Cáncer Urotelial de Vejiga

Burger M, Catto J, Lotan Y y colaboradores

Julius-Maximilians-University Medical Center, Würzburg, Alemania

[Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer]

European Urology 63(2):234-241, Feb 2013

El cáncer urotelial de vejiga es una neoplasia maligna frecuente, con impacto significativo en la salud pública. Esta situación se mantiene, principalmente, por la alta prevalencia del tabaquismo, el principal factor de riesgo conocido para esta neoplasia.

El cáncer urotelial de vejiga (CUV) es el séptimo tumor maligno más frecuente en los hombres y el decimoséptimo más frecuente en las mujeres, en todo el mundo, aunque es más común en los países desarrollados (es el cuarto tumor maligno en frecuencia en los hombres y el noveno en las mujeres, en los países occidentales). Aproximadamente el 75% de los CUV de nuevo diagnóstico son no invasivos, tienen una alta tasa de recurrencia y una alta tasa de progresión, a pesar del tratamiento local. El 25% restante de los CUV de nuevo diagnóstico se presentan con invasión muscular y requieren cirugía radical o radioterapia, aunque el pronóstico en estos casos es malo, aun a pesar del tratamiento sistémico. Varias revisiones recientes se han enfocado en los desafíos clínicos que presenta el tratamiento del CUV. En esta revisión, los autores buscaron actualizar los aspectos epidemiológicos del CUV y hacer foco sobre los factores que aumentan la incidencia del carcinoma urotelial, la forma histológica con la que más comúnmente se presenta el CUV.

Métodos

Los autores realizaron una búsqueda sistemática de la literatura médica en inglés, entre febrero de 2010 y mayo de 2012, mediante la base de datos PubMed. Se utilizaron las palabras clave "cáncer de vejiga", "incidencia", "prevalencia", "riesgo", "factor de riesgo" y "riesgo instantáneo". Cada factor de riesgo mencionado en la literatura fue agregado como palabra clave a la búsqueda. Fueron halladas más de 5000 publicaciones. La selección de los artículos relevantes fue realizada por 2 de los autores y analizados por todos ellos.

Epidemiología del CUV: incidencia, prevalencia y mortalidad

Aunque se desconocen las cifras exactas de la incidencia y de la morbimortalidad de muchos tipos de tumores malignos, la *International Agency for Research on Cancer* es un organismo internacional que aporta estadísticas y estimaciones mundiales. La incidencia del CUV alcanza el sexto puesto entre los tumores más frecuentes (cuarto puesto si se incluye el CUV de estadio Ta). Las variaciones notadas entre los países se atribuyen en parte a las diferentes metodologías de inclusión de datos, especialmente el criterio de inclusión del estadio Ta (carcinoma *in situ*) en los

distintos registros nacionales. Esto puede explicar las diferencias epidemiológicas entre países que poseen un nivel comparable de atención sanitaria y una exposición similar a los factores de riesgo.

La incidencia del CUV ha disminuido en algunos registros, lo que ha sido interpretado como debido a la reducción a la exposición al agente causante (por ej., tabaquismo y mejor higiene industrial). Sin embargo, este cambio no representa una tendencia uniforme, aunque las proyecciones señalan una disminución de la tasa de incidencia. Aun así, el CUV continuará como una importante carga de morbimortalidad, lo que subraya la necesidad de medidas de intervención primaria. El aumento en la incidencia de CUV en los países en desarrollo, especialmente en China (con una tasa de tabaquismo alta y sostenida), hace prever un incremento global del problema.

La prevalencia y la mortalidad del CUV están determinadas principalmente por el estadio tumoral inicial, por el éxito del tratamiento y por la morbimortalidad de las enfermedades concurrentes. Los tumores sin invasión muscular tienen habitualmente una tasa de progresión lenta, lo que permite la supervivencia prolongada de los pacientes, mientras que los tumores invasivos tienen mayor riesgo de mortalidad.

Los factores de riesgo para el CUV pueden ser divididos en predisposiciones genéticas hereditarias y en exposiciones externas a carcinógenos, como el tabaco. Cada factor de riesgo puede tener un impacto diferente (llamado "riesgo atribuible") sobre la incidencia y sobre la fisiopatología del CUV. Es probable que las diferentes incidencias entre hombres y mujeres sean, en parte, el reflejo de la diferente exposición a los carcinógenos.

Factores de riesgo del CUV

Susceptibilidad genética

El riesgo de CUV es el doble para los familiares de primer grado de los pacientes con CUV, con respecto a la población general. Ciertos factores genéticos heredados, tales como algunas variantes enzimáticas, han sido asociados con el riesgo de CUV, a veces a través de una mayor susceptibilidad individual ante la exposición a carcinógenos conocidos, como el tabaco. Varios genotipos y varias mutaciones han sido identificados. La investigación actual va dirigida a identificar a los portadores de mutaciones de riesgo para una prevención individual.

Tabaquismo

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo reconocidos más importante y se estima que está presente en el 50% de los tumores (tabaquismo previo: HR [hazard ratio]: 2.22; intervalo de confianza [IC] 95%: 2.03 a 2.44; tabaquismo actual: HR: 4.1; IC 95%: 3.7 a 4.5). Existe un nexo fisiopatológico directo entre el tabaco y el CUV. El humo del tabaco contiene aminos aromáticas, tales como naftilamina beta, e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Estas sustancias se eliminan por el riñón y ejercen su efecto carcinogénico sobre todo el aparato urinario.

La frecuencia del consumo de tabaco (20% de los adultos en Estados Unidos y en Europa) hace que su impacto epidemiológico sea masivo. Aun las diferencias de incidencias entre los sexos se atribuyen en gran parte a la diferente exposición al tabaco. Dado que el consumo de tabaco ha disminuido entre los hombres y ha aumentado entre las mujeres en el último siglo, existe una relación causal para la tendencia histórica hacia la disminución del CUV en los hombres y hacia el aumento de él en las mujeres. La distribución refleja el prolongado período de latencia (≥ 30 años) para la aparición del CUV. Se postulan también otros efectos. En primer lugar, la disminución en la prevalencia del tabaquismo es más considerable en las poblaciones con educación más alta y con hábitos más saludables (por lo que los grupos que continúan con el hábito tienen habitualmente exposición a otros riesgos). En segundo lugar, la composición de los productos añadidos al tabaco (por ejemplo, saborizantes) ha variado con el tiempo. En tercer lugar, la disminución de la mortalidad por causas cardiovasculares ha dado por resultado una población más anciana, con mayor probabilidad de presentar neoplasias.

La modalidad y los hábitos del fumador también se han asociado con diferentes grados de riesgo. La inhalación pulmonar al aspirar el humo del tabaco conlleva mayor riesgo que la aspiración bucal. El riesgo en los fumadores de tabaco negro es mayor que en los fumadores de tabaco rubio. Se ha reportado que la inhalación pasiva de humo de tabaco aumenta también la incidencia de CUV en mujeres, expuestas durante la niñez y la adultez (HR: 3.08; IC95%: 1.16 a 8.22). El cese del hábito de fumar parece disminuir la morbimortalidad del CUV en los análisis multivariados de algunos estudios.

Riesgo ocupacional

Después del tabaquismo, la exposición ocupacional a carcinógenos es el factor de riesgo más importante para la aparición del CUV. Entre los carcinógenos frecuentes se encuentran las aminas aromáticas, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los hidrocarburos clorados. Se ha sugerido que el 20% de los casos de CUV se relacionan con este tipo de exposición, principalmente en áreas industriales que procesan pinturas, tinturas, metales y productos del petróleo. Si bien en años recientes las características de la exposición ocupacional han cambiado, debido al reconocimiento de los riesgos y a las medidas de seguridad implementadas, persisten exposiciones ocupacionales demostradas en los trabajadores de imprentas. No se ha confirmado el aumento del riesgo de CUV para el uso personal de tinturas de cabellos.

Factores nutricionales

Al igual que para otras neoplasias, algunos factores nutricionales han sido asociados con el riesgo de CUV. Se ha sostenido que el consumo de líquidos está asociado con el riesgo de cáncer, debido a que la mayor frecuencia de micciones reduce el contacto del tejido urotelial con los carcinógenos, pero esta afirmación

es controvertida, ya que no ha podido ser confirmada en estudios de investigación. Por otro lado, el tipo de líquidos ingeridos puede tener relación con el riesgo. La cloración del agua potable eleva los niveles de trihalometanos, que son considerados carcinógenos. Los datos informados por la *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* no mostraron influencia del consumo total de líquidos sobre el riesgo de CUV en una cohorte de aproximadamente 250 000 individuos, luego de un seguimiento de 9 años (HR: 1.12; IC95%: 0.86 a 1.45). Se ha sugerido que el café (una mezcla compleja de diversas sustancias químicas) podría ser un posible agente cancerígeno, pero esta afirmación es controvertida. Un metanálisis reciente de 16 estudios de casos y controles y de 3 estudios de cohortes prospectivas no encontró asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de CUV.

Además del consumo de líquidos, otros hábitos nutricionales han sido considerados relevantes en la patogénesis del CUV. Muchos carcinógenos ingeridos con los alimentos son excretados en la orina, lo que da por resultado la exposición directa del epitelio urinario a estas sustancias. En otros tipos de tumores malignos se ha sugerido que el consumo de carne aumenta el riesgo, mientras que el consumo de vegetales y de frutas es beneficioso. Ninguno de estos efectos es evidente en el CUV. En un estudio reciente sobre 500 000 individuos seguidos durante 9 años, el consumo de carnes rojas no mostró asociación con el CUV, como tampoco tuvo efectos protectores el consumo de frutas y de vegetales.

El impacto de la administración complementaria a largo plazo de vitaminas y minerales sobre el riesgo de CUV no fue significativo en un estudio reciente sobre 80 000 individuos seguidos durante 6 años. El estudio *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT) fue un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con un placebo, que analizó el efecto protector de la administración de selenio y de vitamina E. El estudio no encontró asociación con la incidencia de CUV.

Contaminación ambiental

La exposición al arsénico del agua potable ha sido reconocida como una causa de CUV. Después de un episodio de contaminación en Bangladesh, el riesgo de mortalidad por CUV se duplicó. En un estudio más reciente, el impacto a largo plazo de la contaminación por arsénico fue comprobado en Chile, donde se observó que la mortalidad por CUV fue significativamente más alta en las regiones afectadas, más de 20 años después de haber cesado la contaminación (HR: 3.6; IC95%: 3.0 a 4.7).

Sexo, etnia y situación socioeconómica

Los estudios poblacionales han mostrado que las mujeres presentan una menor incidencia de CUV (hasta 4 veces menor) que los hombres, pero una mortalidad más alta. La incidencia más baja se cree que se debe a la menor prevalencia histórica de tabaquismo entre las

mujeres y a la menor exposición laboral a carcinógenos, pero las razones de la mayor mortalidad son desconocidas. Aunque no hay una hipótesis unificadora sobre las causas, se cree que el acceso desperejo a la atención sanitaria, el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento, la exposición a carcinógenos ambientales, los factores hormonales y los factores anatómicos desempeñan un papel.

Existen pocos datos acerca del impacto de la etnia sobre la incidencia del CUV. En los Estados Unidos, los estadounidenses negros muestran una tasa de incidencia menor que la de los estadounidenses blancos. Por otro lado, en un estudio reciente (*Surveillance Epidemiology and End Results*), las personas negras tuvieron un estadio más adverso al diagnóstico y una menor supervivencia en comparación con individuos de otras etnias (blanca: 82.8%, negra: 70.2%, de origen hispano: 80.7%, de origen oriental: 81.9%).

Se ha informado que el estado civil afecta la supervivencia en el CUV; los hombres casados tienen mayor supervivencia que los hombres solteros, independientemente de otros factores. El bajo nivel socioeconómico se ha asociado con una supervivencia desfavorable. Se desconocen las causas precisas, pero se postula la influencia del acceso restringido a la atención sanitaria y la exposición continuada a cancerígenos como el tabaco.

Afecciones médicas

Las afecciones médicas pueden predisponer al individuo a padecer de cáncer de vejiga, mediante una acción directa o como efecto colateral de un tratamiento. Ejemplos de una acción directa incluyen la retención urinaria crónica y la dilatación de las vías urinarias superiores (ambas aumentan la exposición del epitelio a los carcinógenos), la inflamación crónica y la esquistosomiasis (ambas producen una cistitis crónica). Por otro lado, el CUV puede aparecer como consecuencia de la exposición a la radiación ionizante (radioterapia para tratamiento de algunas neoplasias) y a algunos fármacos (ciclofosfamida y pioglitazona).

Conclusiones

El CUV es una neoplasia maligna frecuente. La mayor parte de la información sobre esta neoplasia está basada en análisis retrospectivos, por lo que actualmente se recomienda que cada factor de riesgo putativo sea visto a la luz de las interacciones genéticas y ambientales para evaluar mejor su impacto. Es evidente que la incidencia de CUV permanecerá alta debido a una alta prevalencia del tabaquismo, el principal factor de riesgo conocido. La prevención primaria y los programas para abandonar el cigarrillo deben ser apoyados fuertemente.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/150381

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

6 - Tratamiento Farmacológico de la Infertilidad Masculina

Garg H, Kumar R

Urology 86(6):1065-1075, Dic 2015

La infertilidad se define como la ausencia de embarazo tras 12 meses de relaciones sexuales sin anticoncepción. Se considera que hay un componente masculino involucrado ante la presencia de alteraciones en los parámetros seminales, como la motilidad, la morfología o la concentración de los espermatozoides en al menos 2 espermogramas. En ocasiones, coexisten diversas anomalías en estos parámetros, por lo que el cuadro se denomina oligoastenoteratozoospermia (OAT) y hasta en el 30% de los casos no se identifica la causa del fenómeno, por lo que se considera idiopático. En los individuos con OAT es posible realizar tratamientos específicos según la etiología del cuadro (infecciosa, por varicocele o por trastornos hormonales), usar técnicas de reproducción asistida, o bien realizar tratamientos farmacológicos empíricos, como preparados hormonales y antioxidantes, muchas veces sin pruebas de que haya beneficios claros. En una revisión de la bibliografía sobre el tema se concluyó que no había pruebas evidentes de que algún fármaco fuera superior a otro para el tratamiento empírico de la OAT. Se observó que hay pocos ensayos clínicos controlados o aleatorizados que evalúen este tipo de compuestos. Algunas terapias, como el uso de andrógenos o gonadotropinas, se asociaron con un empeoramiento del trastorno en la espermatogénesis o, incluso, con complicaciones. El objetivo del presente análisis fue describir la información nueva sobre la farmacoterapia contra la infertilidad masculina idiopática (IMI).

Se realizó una búsqueda en bases de datos informatizadas de artículos publicados desde 2005 en los que se describieran los mecanismos de acción y los estudios *in vitro*, en animales o en seres humanos, sobre los fármacos contra la IMI; se excluyeron los artículos en los que se evaluaban terapias de combinación, los informes de casos y los estudios con menos de 10 pacientes.

Se incluyeron en la revisión 64 artículos, de los cuales 3 evaluaban más de un fármaco, pero no terapias combinadas, y en 51 casos fue posible analizar la información completa del artículo. Se observó que las gonadotropinas representan los principales fármacos utilizados para tratar el hipogonadismo hipogonadotrópico, pero hay menos pruebas sobre su utilidad en casos de IMI. Si bien podrían tener un papel en la mejoría de ciertos parámetros del semen, sobre todo en el contexto de los tratamientos de reproducción asistida, su uso no se relacionó con una mejoría significativa de la tasa de embarazo. En un metanálisis de 6 ensayos clínicos aleatorizados, en el que se incluyeron 456 individuos, el uso de gonadotropinas se asoció con mayor tasa de embarazos

espontáneos en comparación con el placebo, sin diferencias entre los grupos cuando se realizaban inyecciones intracitoplasmáticas de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés) o inseminación intrauterina. Sin embargo, en un estudio de 129 hombres con infertilidad no se halló que las gonadotropinas mejoraran los parámetros del semen o los niveles hormonales.

Los inhibidores de la aromatasa son fármacos que reducen la conversión de andrógenos en estrógenos y sus derivados, y dado que los estrógenos se asocian con retroalimentación negativa sobre la producción de gonadotropinas (y en consecuencia alteran la espermatogénesis), su uso podría ser útil en los hombres con infertilidad. El tejido adiposo representa uno de los principales sitios de conversión de andrógenos en testosterona. En un estudio se informó una mejoría significativa en los parámetros seminales y el perfil hormonal (sin normalización en el número o la motilidad espermática) en 27 hombres con OAT tratados con letrozol durante 6 meses, y en otros 46 sujetos expuestos al mismo tratamiento se halló mayor concentración y motilidad espermática luego del uso del fármaco, si bien los parámetros tampoco se normalizaron. Los antiestrógenos son compuestos que reducen la retroalimentación negativa del estrógeno en el hipotálamo y la hipófisis, por lo que se asocian con mayores niveles de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante, que favorecen la producción de testosterona y la espermatogénesis. Hasta el 41% de los hombres con infertilidad podrían presentar hipogonadismo clínico o subclínico, con una concentración de testosterona < 300 ng/dl, y el uso de antiestrógenos, como el citrato de clomifeno (además de los inhibidores de la aromatasa como el anastrozol), se asoció con mayores niveles de testosterona. Las dosis habituales del clomifeno son de 25 a 50 mg diarios, mientras que las del tamoxifeno son de 10 a 30 mg diarios; en 2 estudios el uso del primero durante 3 meses indujo una mejoría en la concentración y la motilidad espermáticas (incluso hasta valores de 42.5 millones/ml y 43.3%, respectivamente, dentro de los límites normales). El uso de tamoxifeno se relacionó con beneficios similares, pero no fueron suficientes para normalizar los valores de estos parámetros. En 42 hombres con azoospermia el uso de clomifeno durante una media de 5 meses permitió la recuperación de espermatozoides necesaria para realizar ICSI en el 100% de los casos y en el 64.3% de los individuos la azoospermia se había resuelto (evaluada mediante biopsia testicular). En una revisión de 11 ensayos clínicos (de los que 9 informaban tasas de embarazo) se concluyó que la probabilidad de embarazo era 2.4 veces mayor después del tratamiento con antiestrógenos en comparación con los controles ($p = 0.0004$), y el uso de 50 mg diarios de clomifeno y de 20 a 30 mg diarios de tamoxifeno se relacionó con 5 y 2.8 veces mayor probabilidad de este evento, respectivamente

($p = 0.003$ en ambos casos). La dosis de 25 mg diarios de clomifeno no parece ser eficaz para mejorar la tasa de embarazos.

Los espermatozoides están compuestos por grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados y son susceptibles de daño oxidativo; los leucocitos y el citoplasma de los espermatozoides producen especies reactivas del oxígeno, y cuando hay alteraciones en la eliminación de éstas aparece el estrés oxidativo, que provoca fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN), desintegración de las membranas y mayor riesgo de infertilidad. El glutatión es un antioxidante que forma parte del sistema enzimático de la glutatión-peroxidasa, proteína que elimina peróxido de hidrógeno en las espermátides y las protege así del daño oxidativo. En los hombres con infertilidad asociada con OAT se suele observar menor actividad de la superóxido dismutasa y la glutatión-peroxidasa en comparación con los controles fértiles, con correlación con la gravedad de la OAT, pero no siempre con las tasas de fertilización o de embarazo. No fue posible identificar ensayos clínicos prospectivos en los que se evaluara el impacto de la monoterapia con glutatión sobre la IMI. El licopeno es el antioxidante más potente de los carotenoides, y se una observó correlación positiva entre su uso y la morfología espermática, si bien *in vitro* el pretratamiento del semen de hombres sanos con este compuesto (en dosis de 2 o 5 $\mu\text{mol/l}$, o bien en ausencia del fármaco) durante 30 minutos no se asoció con una preservación de la motilidad espermática tras la inducción de un ambiente con estrés oxidativo. En un ensayo clínico se incluyeron 44 hombres infértiles y 13 controles fértiles; se observó concepción espontánea en 7 de los primeros, además de éxito en los tratamientos de reproducción asistida en 15 de los restantes luego del uso de licopeno durante 3 meses. El tocoferol alfa (vitamina E) es un compuesto capaz de interrumpir la reacción en cadena de la peroxidación de lípidos a la vez que mejora la actividad de varios antioxidantes. En diversos estudios se observó una correlación significativa entre los niveles plasmáticos y seminales bajos de esta vitamina y las anomalías en los parámetros espermáticos. En una investigación de 15 muestras con teratozoospermia analizadas *in vitro*, se concluyó que el tocoferol alfa podía mejorar la viabilidad y la motilidad espermáticas sin efectos considerables sobre la reacción acrosomal o la fragmentación del ADN. El tratamiento de la infertilidad en los hombres suele incluir la vitamina E, pero en general fue estudiada en combinación con otros compuestos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y multicéntrico, en el que se evaluó la monoterapia con 300 mg diarios de vitamina E para pacientes con oligospermia, no se observó una mejoría significativa en la concentración espermática, incluso, en comparación con este compuesto y 20 mg diarios de tamoxifeno. En otra parte del estudio se incluyeron 42 hombres con astenospermia, y la vitamina E sola fue

inferior a la combinación de esta y la L-carnitina para mejorar la motilidad espermática progresiva y las tasas de embarazo. En una revisión sistemática se incluyeron 2 ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó la vitamina E (67 pacientes con IMI tratados con 600 mg diarios durante 3 meses y 300 mg diarios por 7 meses) contra placebo (50 individuos). Se detectó que había 6.44 veces mayor probabilidad de que se produjeran nacimientos vivos en el primer grupo ($p = 0.006$).

La carnitina tiene actividad antioxidante y mejora la producción de energía por parte de los espermatozoides y, por lo tanto, su motilidad. En un estudio se hallaron niveles bajos de carnitina en el semen de hombres con OAT y en el cultivo *in vitro* de espermatozoides de pacientes con azoospermia obstructiva se observó mayor motilidad cuando se usaban medios ricos en carnitina en comparación con medios sin este compuesto. En 4 ensayos clínicos prospectivos se evaluó el papel de la carnitina en la infertilidad masculina y en uno de ellos su uso durante 8 meses no se asoció con una mejoría significativa en los parámetros seminales en 21 hombres con OAT idiopática tratados durante 8 meses. Sin embargo, en una revisión sistemática de 9 ensayos clínicos controlados en la que se incluyeron 654 pacientes se concluyó que la probabilidad de embarazo era 4 veces mayor cuando se utilizaba carnitina en comparación con los controles, y que este tratamiento parece asociarse con una mejora en la motilidad espermática y menor proporción de espermatozoides atípicos. En otra investigación, la administración de carnitina durante 3 meses se relacionó con una mejoría de la concentración espermática a 73.2 millones/ml y de la motilidad espermática a 48%, además de la proporción de embriones de ICSI viables para la fertilización (si bien no se comprobó que hubiera mayores tasas de embarazo).

La coenzima Q10 es parte integral de la respiración celular y la producción de energía; hay pruebas sobre la correlación positiva entre su concentración y la motilidad espermática y la capacidad antioxidante de estas células. Este compuesto sería protector de los espermatozoides de los seres humanos, puesto que evitaría la reducción de la motilidad en situaciones de estrés oxidativo. En un estudio prospectivo, a doble ciego y controlado con placebo, se observó mayor capacidad antioxidante tras el uso de esta coenzima, sin cambios significativos en los parámetros seminales, pero en otra investigación su administración por 6 a 12 meses se relacionó con una mejoría en las características espermáticas, especialmente la motilidad. En un metanálisis sobre la coenzima Q10 se concluyó que se asociaría con mejor motilidad y concentración espermática, pero no con mayores tasas de embarazo.

El complejo de la óxido nítrico sintasa controla la producción de óxido nítrico (por la conversión de la arginina en citrulina) y tiene un papel importante en la regulación autocrina y paracrina de la espermatogénesis. En los hombres infértiles con oligospermia parece haber alteraciones en esta vía en las células espermáticas, y en los estudios *in vitro* se

observó que la adición de arginina al medio de cultivo se acompañaba de una mejora en la motilidad de los espermatozoides de los hombres con OAT idiopática (si bien este resultado no fue replicado en otra investigación e, incluso, la relación podría ser inversa a la observada antes). En un estudio de 15 pacientes tratados con arginina durante 3 meses mejoró la concentración y la motilidad espermáticas, y en 3 parejas se constataron embarazos. En 2 investigaciones posteriores la combinación de este compuesto y picnogenol se relacionó con una mejoría en los parámetros espermáticos tradicionales, las pruebas de función y las pruebas de penetración del moco cervical, además del volumen seminal y el porcentaje de células con morfología normal.

El análisis del semen representa la mejor alternativa para la evaluación de la infertilidad masculina; se deben considerar todos los parámetros seminales en conjunto y no realizar tratamientos dirigidos a alguno en particular. Sería importante que en los estudios sobre este tema se describa siempre la tasa de nacidos vivos y no sólo de embarazo. Por el momento, no es posible recomendar las gonadotropinas para el tratamiento estándar de la OAT idiopática; los inhibidores de la aromatasas no suelen inducir normospermia; los antiestrógenos (especialmente el clomifeno) serían útiles para mejorar la calidad del semen, y existen pocas pruebas sobre la eficacia de los antioxidantes, como el licopeno, el glutatión, la vitamina E, la arginina o la coenzima Q10; la carnitina es el compuesto más estudiado de este grupo y parece mejorar los parámetros seminales e, incluso, las tasas de embarazo. Los autores concluyen señalando que si bien son pocas las pruebas con buena calidad metodológica sobre los fármacos ideales para el tratamiento empírico de la IMI, los antiestrógenos y ciertos antioxidantes podrían ser eficaces.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/150378

7 - Lesiones Asociadas con el Papilomavirus Humano

Sudenga S, Ingles D, Giuliano A y colaboradores

European Urology 69(1):166-173, Ene 2016

El papilomavirus humano (HPV) puede causar cáncer de pene, anal u orofaríngeo en los hombres. El HPV se asocia con 2 tipos de lesiones genitales externas (LGE): el condiloma acuminado (condilomas o verrugas genitales) y la neoplasia intraepitelial de pene (NIP), considerada precursora del cáncer de pene. Los tipos de HPV más comúnmente detectados (96% a 100%) en el condiloma son los tipos 6 y 11. Los factores de riesgo de condilomas en los hombres incluyen la edad < 30 años y el número elevado de parejas sexuales de ambos sexos. El tratamiento es muchas veces ineficaz, por lo que la prevención y la detección precoz de las infecciones por el HPV son de gran importancia. Si

bien la prevalencia del cáncer de pene es baja, éste se asocia con una alta morbimortalidad. El cáncer de pene afecta principalmente a hombres entre 50 y 70 años.

La falta de circuncisión es un factor de riesgo, al igual que algunas conductas sexuales. Pocos estudios han examinado el tipo de HPV asociado con la NIP; en la mayoría de las lesiones se halla HPV 16 y HPV 18. No existen estudios a la fecha que hayan analizado la evolución desde la infección por el HPV hasta la aparición de la NIP.

El objetivo de los autores de este estudio fue describir la evolución del HPV genital hasta la LGE confirmada por histopatología, especialmente el condiloma y la NIP, en una cohorte de hombres adultos del estudio HIM (*HPV Infection in Men*).

Los participantes del estudio HIM son hombres adultos, de entre 18 años y 70 años, residentes en Estados Unidos, en México y en Brasil, incorporados entre 2005 y 2009 a una cohorte multicéntrica e internacional. El protocolo del estudio HIM prevé una evaluación completa cada 6 meses, que incluye una entrevista, un examen clínico y estudios de laboratorio. Fueron incorporados los hombres con ≥ 2 evaluaciones ($n = 3033$).

En cada examen clínico, se tomaron muestras genitales, con un hisopo de Dacron humedecido, del surco coronal, del glande, del eje de pene y del escroto. A las muestras unificadas se les realizó extracción de ADN, análisis de PCR y genotipo para el HPV (37 genotipos diferentes). Si las muestras resultaban positivas para globina beta o para un genotipo del HPV, eran consideradas como adecuadas y eran incluidas en el estudio. Los participantes fueron examinados en cada visita por un clínico entrenado para detectar la presencia de LGE. Una muestra de tejido fue obtenida de cada LGE por cureteado de la lesión. Las NIP se clasificaron como lesión intraepitelial escamosa bien diferenciada (NIP-I) y lesiones escasamente diferenciadas (NIP-II, NIP-II/III y NIP-III).

Se incluyeron en el análisis todos los hombres con una infección genital por HPV (ya diagnosticada o de diagnóstico reciente) y sin un condiloma o una NIP en el examen inicial. Se compararon las características demográficas de los participantes que presentaron una LGE con las de aquellos que no la manifestaron, mediante la prueba de *chi* al cuadrado exacta de Pearson, con la estimación de Monte Carlo. Un método de análisis de supervivencia se aplicó para estimar el intervalo de tiempo transcurrido desde la detección de un HPV específico hasta la aparición de una LGE, con identificación de un HPV con igual genotipo. Las infecciones por HPV que no produjeron LGE fueron censuradas estadísticamente en la última visita. La incidencia acumulada de LGE y la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de LGE fueron estimadas por el método de Kaplan-Meier.

Finalmente, se incluyeron 1788 pacientes con infección antigua o con infección reciente por HPV aparecida durante el seguimiento, sobre los que se realizó este análisis. Los 1788 hombres tuvieron

un total de 4315 infecciones genitales por HPV durante el seguimiento; hubo 1849 infecciones antiguas por HPV y 2466 infecciones recientes por HPV. El 5% de los hombres con infección por HPV durante el seguimiento presentó una LGE de nuevo diagnóstico (86 condilomas, 9 NIP). La edad fue la única característica demográfica significativa entre los hombres que manifestaron una LGE y aquellos que no la presentaron. La edad < 30 años fue un factor de riesgo. La tasa global de incidencia de condilomas fue de 2.77 por 1000 personas/meses; la incidencia de NIP fue de 0.21 por 1000 personas/meses. El 5% (86/1788) de los participantes con una infección genital por HPV evolucionaron a un condiloma, con el mismo genotipo de HPV; menos del 1% (9/1788), evolucionaron a una NIP con detección del mismo HPV.

Cuando se consideró la infección por HPV como la unidad de análisis, el 2.3% (98/4315) de las infecciones genitales por HPV evolucionaron a un condiloma en una mediana de 7.6 meses. En el caso del HPV 6, la evolución a condiloma fue 12 veces más frecuente (59/240, 25%) y el tiempo (mediana) desde el inicio de la infección hasta el condiloma fue de 7.8 meses. El 23% (17/73) de las infecciones por HPV 11 evolucionaron a condiloma, en una mediana de tiempo de 4.1 meses. Las infecciones genitales por HPV 16 y por HPV 18 mostraron una tendencia mucho menor para evolucionar a condiloma (1% y 0.7%, respectivamente). Menos del 1% de las infecciones genitales por HPV (10/4323) evolucionaron a una NIP. La mediana de tiempo hasta la aparición de la neoplasia fue de 12.7 meses. El 2% (6/374) de los pacientes con infecciones genitales por HPV 16 evolucionaron a una NIP, en una mediana de tiempo de 19.0 meses.

La tasa de incidencia de condilomas positivos para el HPV 6, en hombres con infecciones previas por HPV 6, fue de 12.7 por 1000 personas/meses. En el caso del HPV 11, la tasa fue de 13.1 por 1000 personas/meses.

Durante los primeros 6 meses de seguimiento, el 5.9% de los hombres con infección genital por HPV 6 presentaron condilomas positivos para HPV 6; al cabo de los 24 meses de seguimiento, lo habían manifestado el 27% de los pacientes. La infección genital por HPV 11 tuvo mayor probabilidad (13.1%) de evolucionar a condiloma en el lapso de 6 meses, en comparación con los pacientes con HPV 6 (5.9%), aunque la incidencia acumulada a los 24 meses fue similar para ambos tipos de HPV.

La tasa de incidencia de NIP positiva para HPV 16, entre los pacientes con infección genital previa por HPV 16 fue de 0.7 por 1000 personas/meses (0.5% a los 6 meses y 2.1% a los 24 meses). El porcentaje de NIP a los 24 meses para los hombres con infecciones genitales por HPV 6 y por HPV 11 fue de 0.9% y 1.4%, respectivamente. La mayoría de las NIP en la cohorte (60%) estuvieron asociadas con el HPV 16.

La infección genital por uno de los 37 tipos de HPV detectados, o por más de uno de ellos, fue frecuente en los hombres entre 18 años y 70 años. Sólo el 5% de estas infecciones evolucionaron a una LGE durante el

seguimiento; el porcentaje fue sustancialmente mayor para algunos tipos de HPV (25% para el HPV 6 y 23% para el HPV 11). Este es el primer estudio que analizó la evolución de las infecciones por tipos específicos de HPV hacia una LGE confirmada histológicamente, con presencia en la lesión del mismo tipo de HPV. Si bien había informes preliminares sobre el tema, que analizaron la distribución de los distintos tipos de HPV, este es el primer estudio que informa el tipo de HPV aislado directamente de la lesión. Se cree que el tipo viral aislado de la lesión confirma, en modo más coincidente, la relación causal.

Alrededor de una decena de tipos de HPV fueron aislados de las muestras cutáneas de los participantes del estudio, pero pocos tipos fueron aislados directamente de las LGE. Los tipos de HPV aislados en los hombres pueden no relacionarse con LGE en ellos, pero pueden, sin embargo, ser transmitidos a las parejas sexuales femeninas y aumentar en ellas el riesgo de lesiones cervicouterinas. La vacuna nonavalente anti-HPV tiene el potencial de reducir la carga infecciosa y la carga de morbilidad en ambos sexos.

El estudio también presenta las primeras estimaciones de la evolución de la infección por HPV hasta llegar a la NIP. Si bien el número total de NIP fue escaso en la cohorte (n = 9), por ser un evento de baja frecuencia, los investigadores creen que las conclusiones son válidas, ya que el estudio buscaba correlacionar si el tipo de HPV hallado en la piel era el mismo de las lesiones. De los 9 pacientes con NIP, 4 provenían de Brasil, 3 de México y 2 de los Estados Unidos. Brasil ha sido señalado como un sitio de alta prevalencia de cáncer de pene.

Los investigadores advierten que sus datos podrían subestimar la verdadera proporción de infecciones genitales que evolucionan a condilomas, ya que la evolución pudo haberse producido en los 6 meses transcurridos entre las visitas. Cuando se evaluó si los tipos de HPV detectados en los condilomas estaban presentes en los genitales antes de la aparición de los condilomas, se vio que sólo el 69% de ellos lo estaban. Otro motivo de posible subestimación pudo haber sido el método de detección de las lesiones genitales, que utilizó la inspección visual con una magnificación x3, pero sin el uso de blanqueadores acéticos. El motivo de no usarlos fue el riesgo de producir una cantidad inaceptable de resultados positivos falsos, lo que hubiera conducido a la realización de un número alto de procedimientos diagnósticos invasivos.

En conclusión, las infecciones genitales por HPV 6 y por HPV 11 fueron las que más se asociaron con la evolución a condilomas; las infecciones genitales por HPV 6, HPV 11 y HPV 16 se asociaron con mayor frecuencia con la evolución a NIP. La vacuna tetravalente para HPV contiene los tipos del virus (6, 11, 16 y 18) que más comúnmente se han encontrado en la evolución a NIP.



8 - Panorama Actual de la Conservación de la Fertilidad Masculina

Frydman R, Grynberg M

Fertility and Sterility 105(2):247-248, Feb 2016

Los pacientes masculinos que se encuentren atravesando un proceso fisiopatológico o un tratamiento que pueda afectar su fertilidad tienen alternativas para preservar la posibilidad de ser padres biológicos.

La preservación criogénica de esperma es un proceso de rutina en estos casos, en los que un tratamiento amenaza el correcto desarrollo del proceso espermatogénico. Actualmente existen normativas clínicas que informan sobre los efectos de la infertilidad inducida por medicamentos y discuten las opciones posibles para garantizar la preservación de la fertilidad a futuro en este tipo de pacientes.

La administración de citostáticos y los tratamientos de radioterapia en pacientes oncológicos son las principales amenazas a la fertilidad masculina. Los fármacos análogos y antagonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina, si bien se encuentran en fase experimental, serían una alternativa promisoriosa para evitar estos efectos adversos.

En el caso de muestras de mala calidad o que hayan estado sometidas a un almacenamiento incorrecto, la inyección intracitoplásmica de esperma es el método más utilizado para lograr la fecundación del óvulo en el laboratorio de fertilización asistida.

En el caso de pacientes con incapacidades para producir semen por masturbación, procedimientos como la electroeyaculación y la extracción de esperma testicular constituyen la única alternativa para obtener una muestra.

En pacientes prepuberales cuyo testículo no se encuentre lo suficientemente maduro para desarrollar gametas, el trasplante autólogo de células madre testiculares sería una alternativa, aunque esta técnica aun se encuentra en desarrollo. Este procedimiento tendría el riesgo latente de reintroducir células malignas en caso de que el paciente esté sufriendo una enfermedad hematológica.

Además, el futuro de la preservación de la fertilidad masculina podría beneficiarse de la posibilidad de diferenciar gametas a partir de células madre en hombres que hayan perdido sus células germinales testiculares. Este procedimiento, aunque promisorio, continúa en la fase experimental y no se han llevado a cabo experiencias en seres humanos al día de hoy.

Es importante destacar que el único procedimiento disponible en la actualidad para la preservación de la fertilidad masculina es la criopreservación de esperma en bancos especiales.

La preservación espermática es una alternativa para garantizar la posibilidad de engendrar un hijo biológico en pacientes cuya capacidad reproductiva esté amenazada por enfermedades o tratamientos que provoquen toxicidad en el testículo. Si bien hay numerosos tratamientos experimentales, algunos muy

promisorios, la preservación de esperma en condiciones que garanticen la viabilidad de los espermatozoides es la técnica más empleada actualmente. Existen alternativas que garantizan la extracción de esperma en pacientes que tengan dificultades en la eyaculación, aunque son técnicas invasivas y de aplicación compleja en muchos casos.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/151220



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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 7 (2016) 29

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes se considera un factor anticipatorio de dificultad para la eliminación de un cálculo renal o ureteral?	A) Obesidad grave. B) Cálculos de brushita. C) Paciente con coagulopatía. D) Todas son correctas.
2	Señale la opción correcta sobre el tratamiento de los pacientes con carcinoma de próstata y metástasis ganglionares:	A) Las metástasis contraindican la prostatectomía radical. B) Las metástasis mejoran en resultado de la prostatectomía radical. C) Las metástasis no contraindican la prostatectomía radical. D) Ningún paciente con metástasis debería recibir tratamiento quirúrgico.
3	Señale la opción correcta sobre el cuadro de prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico:	A) Es heterogéneo. B) Tendría un origen multifactorial. C) Existen diferentes fenotipos. D) Todas las opciones son correctas.
4	¿Cuál es el objetivo del tratamiento de los pacientes con trastornos neurourológicos?	A) Recuperar la función del tracto urinario bajo. B) Proteger el tracto urinario alto. C) Lograr la continencia urinaria. D) Todas son correctas.
5	Indique cuál de las siguientes enfermedades o tratamientos no ha sido asociado con un mayor riesgo de cáncer de vejiga.	A) Uronefrosis. B) Amebiasis crónica. C) Esquistosomiasis. D) Ciclofosfamida.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	Los pacientes obesos, los pacientes con coagulopatía y la presencia de cálculos resistentes a las ondas de choque (oxalato de calcio, brushita o cistina) son factores predictivos negativos de éxito para los procedimientos terapéuticos de las urolitiasis.	D
2	Las metástasis no contraindican la prostatectomía radical.	Las metástasis ganglionares observadas mediante la exploración clínica no representarían una contraindicación absoluta para la realización de prostatectomía radical en determinados pacientes con cáncer de próstata.	C
3	Todas las opciones son correctas.	El cuadro de prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico es heterogéneo y tendría un origen multifactorial que contribuye a la aparición de diferentes tipos de síntomas en cada paciente.	D
4	Todas son correctas.	El tratamiento de los pacientes con síntomas neurourológicos tiene por finalidad principal proteger el tracto urinario alto, lograr la continencia urinaria, recuperar la función del tracto urinario bajo y mejorar la calidad de vida.	D
5	Amebiasis crónica.	La aparición de cáncer de vejiga ha sido relacionada con la retención urinaria crónica, la dilatación de las vías urinarias superiores, la cistitis crónica, la esquistosomiasis, la exposición a la radiación ionizante y la administración de algunos fármacos, como ciclofosfamida y ploglitalzona.	B

VESOMNI®: Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Solifenacina 6 mg - Tamsulosina 0,4 mg, Excipientes: c.s. ACCION TERAPEUTICA: Grupo farmacoterapéutico: antagonistas del receptor adrenérgico alfa. Código ATC: G04CA53. INDICACIONES: Tratamiento de los síntomas de almacenamiento moderados a graves (urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional) y los síntomas de incontinencia asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB). POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Varones adultos, incluidos adultos mayores. Un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg) una vez al día por vía oral con o sin alimentos. La dosis máxima diaria es un comprimido de Vesomni® (6 mg/0,4 mg). El comprimido debe tragarse entero, intacto, sin morder ni masticar. No triture el comprimido. CONTRAINDICACIONES: Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Pacientes en tratamiento con hemodíalisis. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Pacientes con insuficiencia renal grave que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) 3A4, p. ej., ketoconazol. Pacientes con insuficiencia hepática moderada que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 p. ej., ketoconazol. Pacientes con trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes que presentan riesgo de estas patologías. Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Usar con precaución en: Insuficiencia renal grave. Riesgo de retención urinaria. Trastornos obstructivos gastrointestinales. Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida. Hernia de hiato/reflujo gastroesofágico o que estén recibiendo simultáneamente medicamentos (como los bisfosfonatos) que pueden causar o exacerbar la esofagitis. Neuropatía autonómica. Antes de iniciar el tratamiento con Vesomni® deben evaluarse otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se determina la presencia de una infección de las vías urinarias, se debe iniciar el tratamiento apropiado con antibióticos. Se ha observado la prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular de torsión de punta (Torsade de Pointes) en pacientes con factores de riesgo, como hipopotasemia y síndrome del intervalo QT prolongado preexistentes, que reciben tratamiento con succinato de solifenacina. Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina y tamsulosina. En ese caso, debe suspenderse Vesomni® y no debe reiniciarse. Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En dichos pacientes, debe suspenderse Vesomni®, tomarse las medidas apropiadas e iniciar la terapia que corresponda. Como con otros antagonistas del receptor adrenérgico alfa1, durante el tratamiento con tamsulosina puede presentarse una disminución de la presión arterial en casos particulares y, como consecuencia de la misma, en raras ocasiones pueden producirse síncope. El "síndrome del iris laxo intraoperatorio" (IFIS) (una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas y glaucoma en algunos pacientes que habían recibido o recibían tratamiento con clorhidrato de tamsulosina. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía. Por lo tanto, no se recomienda iniciar la terapia con Vesomni® en pacientes que tienen programado realizarse una cirugía de cataratas o glaucoma. Vesomni® debe usarse con precaución en combinación con inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 y no debe usarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, p. ej., ketoconazol, en pacientes que tienen un fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que reciben inhibidores potentes del CYP2D6, p. ej., paroxetina. Interacciones farmacológicas: La medicación concomitante con cualquier especialidad farmacéutica, con propiedades anticolinérgicas, puede provocar efectos terapéuticos más pronunciados y efectos no deseados. Antes de comenzar cualquier terapia con agentes anticolinérgicos, debe haber un intervalo de aproximadamente una semana desde la suspensión del tratamiento con Vesomni®. Interacciones con inhibidores del CYP3A4 y el CYP2D6: Usar con precaución con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir, nefinavir e itraconazol. Vesomni® no debe administrarse, junto con inhibidores potentes del CYP3A4, a pacientes con fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que ya reciben inhibidores potentes del CYP2D6. Vesomni® debe usarse con precaución cuando se combina con inhibidores moderados del CYP3A4 como verapamilo. Vesomni® puede usarse con inhibidores leves del CYP3A4 como cimetidina y con inhibidores del CYP2D6 como la paroxetina. Como la solifenacina y la tamsulosina son metabolizadas por CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con los inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifamicina) que pueden disminuir la concentración plasmática de la solifenacina y la tamsulosina. Otras interacciones: la solifenacina puede disminuir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida y cisaprida. Tamsulosina: la administración simultánea de otros antagonistas de receptores adrenérgicos alfa1 podría producir efectos hipotensores. El diclofenac y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea con furosemida causa un descenso de las concentraciones plasmáticas de la tamsulosina. Fertilidad: No se ha determinado el efecto de Vesomni® sobre la fertilidad. Los estudios en animales con solifenacina o tamsulosina no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario inicial. Embarazo y lactancia: El uso de Vesomni® no está indicado en mujeres. Efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareos, visión borrosa, fatiga y, en casos poco comunes, somnolencia, que pueden afectar de manera negativa la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. REACCIONES ADVERSAS: Vesomni® puede causar efectos anticolinérgicos indeseables generalmente de gravedad leve a moderada. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos llevados a cabo para el desarrollo de Vesomni® fueron: boca seca, sequedad de estreñimiento y dispepsia (incluyendo dolor abdominal). Otros efectos indeseables comunes son mareos (incluyendo vértigo), visión borrosa, fatiga y trastorno eyaculatorio (incluyendo eyaculación retrógrada). La retención urinaria aguda (0,3%; poco común) es la reacción farmacológica adversa más grave que se ha observado durante el tratamiento con Vesomni® en estudios clínicos. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2014.

MYRBETRIC®. Comprimidos de liberación prolongada. Venta bajo receta. COMPOSICION: Cada comprimido de liberación prolongada contiene mirabegron 25 – 50 mg. ACCION TERAPEUTICA: Antiespasmódico urinario. INDICACIONES: Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH). POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos. En la insuficiencia renal severa e insuficiencia hepática moderada la dosis diaria debe ser reducida a 25 mg. El comprimido debe tomarse con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: -Insuficiencia renal: No se recomienda su uso en la fase terminal de la enfermedad renal. En pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda reducir la dosis a 25 mg, aunque no se recomienda usar concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A en estos pacientes. -Insuficiencia hepática: No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, y moderada que reciben concomitantemente inhibidores potentes del CYP3A. -Hipertensión: No se ha evaluado Myrbetric en pacientes con hipertensión grave no controlada, por tanto no se recomienda su uso en esta población de pacientes. -Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT: Mirabegron, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos. -Pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la vejiga hiperactiva: Se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical (BOO) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, y que además toman mirabegron por lo que se recomienda administrar mirabegron con precaución en estos pacientes. Interacciones farmacológicas: Inhibidores potentes del CYP3A: itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Inductores del CYP3A o P-gp: disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegron. Efecto sobre sustratos CYP2D6: la potencia inhibitoria de mirabegron sobre CYP2D6 es moderada. Tener precaución con la administración concomitante con tioridazina, flecaína, propafenona, imipramina, desipramina. Efecto sobre transportadores: inhibidor débil de P-gp. Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Embarazo: debido al limitado uso de mirabegron en embarazadas, no se recomienda utilizar Myrbetric durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Lactancia: Mirabegron no debe administrarse durante la lactancia. Fertilidad: No se ha establecido el efecto de mirabegron sobre la fertilidad humana. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: nula o insignificante. REACCIONES ADVERSAS: Frecuentes: Infección del tracto urinario, taquicardia. Poco frecuentes: infección vaginal, cistitis, palpitación, fibrilación auricular, dispepsia, gastritis, urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular, prurito, hinchazón de las articulaciones, prurito vulvovaginal, aumento de la presión arterial, aumento niveles GGT, AST y ALT. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2015.

OMNIC®. Cápsulas de liberación controlada. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada cápsula de liberación controlada contiene Tamsulosina 0,4 mg y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: Bloqueante de receptores alfa-1, subtipo alfa-1A. INDICACIONES: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia benigna de próstata. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Una cápsula por día, normalmente después del desayuno. La cápsula debe ingerirse entera sin romperla ni masticarla, ya que esto alteraría la liberación del principio activo. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa. ADVERTENCIAS. Al igual que con otros bloqueantes alfa, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento con OMNIC® lo que en casos muy raros puede llevar al desvanecimiento. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido. PRECAUCIONES: Antes de iniciar el tratamiento con OMNIC® se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, la determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. No ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de < 10 ml/min) por lo que deberá utilizarse con precaución. Interacciones farmacológicas: cimetidina, furosemida, diclofenac, warfarina y antagonistas de receptores adrenérgicos alfa. Embarazo y Lactancia: OMNIC® está destinado a pacientes masculinos únicamente. Efectos sobre la capacidad de conducir maquinarias: No se disponen de datos respecto a si OMNIC® afecta de manera adversa la capacidad para conducir u operar maquinarias. Sin embargo, en este aspecto, los pacientes deben estar concientes de que pueden sufrir mareos. REACCIONES ADVERSAS: Ocasionalmente mareos o vértigos, especialmente al pasar de la posición horizontal a la de sentado o parado, y eyaculación retrógrada. Menos frecuentemente, sensación de inestabilidad, cefalea, palpitaciones o reacciones de hipersensibilidad. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 cápsulas de liberación controlada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Jun-2000.

OMNIC OCAS®. Comprimidos recubiertos de liberación prolongada. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg y excipientes. INDICACIONES: Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados a hiperplasia benigna de próstata (HPB). POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Un comprimido al día. Se puede ingerir independientemente de las comidas. El comprimido debe ingerirse entero y no debe romperse ni masticarse. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina o a cualquiera de los excipientes. Historia de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave. ADVERTENCIAS: Al igual que con otros bloqueantes alfa, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento con OMNIC OCAS® lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. Ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido. PRECAUCIONES: Antes de iniciar el tratamiento con OMNIC OCAS® se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, la determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. No ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina de < 10 ml/min) por lo que deberá utilizarse con precaución. Interacciones farmacológicas: cimetidina, furosemida, diclofenac, warfarina y antagonistas de receptores adrenérgicos alfa. Embarazo y Lactancia: OMNIC OCAS® está destinado a pacientes masculinos únicamente. Efectos sobre la capacidad de conducir maquinarias: No se disponen de datos respecto a si OMNIC OCAS® afecta de manera adversa la capacidad para conducir u operar maquinarias. Sin embargo, en este aspecto, los pacientes deben estar concientes de que pueden sufrir mareos. REACCIONES ADVERSAS: Cardíacas: palpitaciones. Gastrointestinales: estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos. Generales: astenia. Sistema nervioso: mareo, cefalea, síncope. Genitales: alteraciones de la eyaculación, priapismo. Respiratorias: rinitis. Piel y tejido subcutáneo: exantema, prurito, urticaria, angioedema. Vasculares: hipotensión postural. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2005.

Un enfoque
diferente para la
Vejiga Hiperactiva

Myrbetric[®] mirabegron 25 / 50 mg

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

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



PRESENTACIONES
25 / 50 mg

Por 30 comprimidos
de liberación
prolongada

ÚNICO
en Argentina

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

(*) Al mes de Junio de 2016



NUEVA 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



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 results from the randomized controlled NEPTUNE trial. Eur Urol. 2013 Dec;64(6):1003-12. 2. Drake M., et al (2012). Evaluating the long-term safety and efficacy of fixed dose combinations of solifenacin and tamsulosin OCAS® in male LUTS with storage and voiding symptoms: results from the NEPTUNE II study. [online] Disponible en: http://www.ics.org/Abstracts/Publish/134/000446_poster.pdf (13 de marzo de 2015). 3. Prospecto Vesomni. Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Oct-2014.

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.