

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Urología

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

Volumen 8, Número 1, Mayo 2017

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

## Artículos distinguidos

- A - El abordaje interdisciplinario mejora el diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual  
*Liliana Elizabeth Bessone, SIIC* ..... 4

## Informes seleccionados

### Reseñas seleccionadas

- 1 - Impacto del Tamaño Tumoral sobre el Pronóstico del Carcinoma Urotelial del Tracto Urinario Superior después de la Nefroureterectomía: Un Análisis Multiinstitucional de 795 Casos  
*Shibing Y, Liangren L, Dehong C y col.*  
*British Journal of Urology International* 118(6):902-910, Mar 2016 ..... 10

- 2 - Protocolo Acordado por la AUA y la SAR en el Procedimiento de la Biopsia Guiada por Imágenes de Resonancia Magnética de la Próstata, en Pacientes con una Biopsia Previa Negativa  
*Rosenkratz A, Verma S, Taneja S y col.*  
*Journal of Urology* 196(6):1613-1618, Dic 2016 ..... 11

- 3 - El Papel de los Antagonistas del Receptor Adrenérgico Alfa-1 en el Tratamiento del Cáncer de Próstata y otros Tipos de Cáncer  
*Batty M, Pugh R, Chess-Williams R y col.*  
*International Journal of Molecular Sciences* 17(8), Ago 2016 ..... 13

- 4 - Patrones de Tratamiento, Pérdida Testicular y Disparidades en el Abordaje Quirúrgico de Niños Internados con Torsión Testicular: Un Estudio Poblacional entre 1998 y 2010  
*Sood A, Li H, Elder J y col.*  
*British Journal of Urology International* 118(6):969-979, Mar 2016 ..... 14

- 5 - La Retención Urinaria Posquirúrgica y las Infecciones del Tracto Urinario Predicen las Complicaciones Asociadas con la Colocación de Cabestrillos con Malla en la Parte Media de la Uretra  
*Punjani N, Winick-Ng J, Welk B*  
*Urology* 99:42-48, Ene 2017 ..... 16

## Novedades seleccionadas

- 6 - Seguridad de un Fármaco contra la Deficiencia de Testosterona  
*Chandrapal J, Nielson S, Hotaling J y col.*  
*British Journal of Urology International* 118(6):994-1000, Mar 2016 ..... 19

- 7 - Efectos del Cambio de Terapia con Antimuscarínicos por Mirabegrón en los Enfermos con Vejiga Hiperactiva  
*Liao C, Kuo H*  
*Medicine (Baltimore)* 95(45), Nov 2016 ..... 20

- 8 - Existencia de Espermatozoides en el Líquido Preeyacuatorio  
*Vázquez F, Hernández F, Carmona Z y col.*  
*Revista Internacional de Andrología* 14(3):86-88, Jul 2016 ..... 23

- 9 - Síntomas de Vejiga Hiperactiva e Incontinencia Urinaria: Consecuencia de la Ansiedad  
*Lai H, Rawal A, Shen B, Vetter J*  
*Urology* 98:50-57, Dic 2016 ..... 24

- 10 - Ventajas de la Solifenacina en Ancianos con Vejiga Hiperactiva  
*Hampel C, Betz B, Vogel M y col.*  
*Urologia Internationalis*, Feb 2017 ..... 25

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

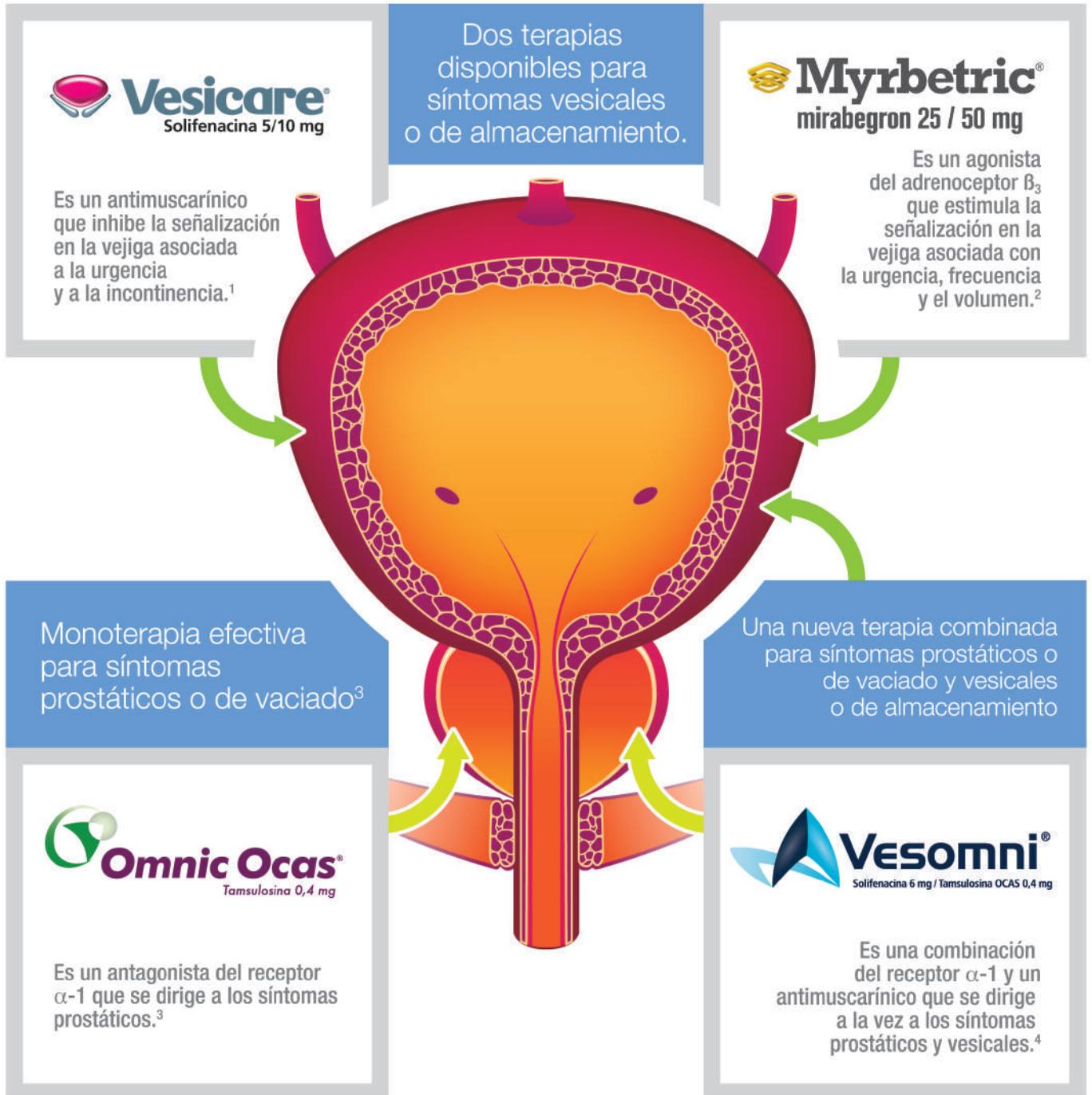
## Conexiones Temáticas

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
Anatomía Patológica	.....1, 2
Atención Primaria	.....1, 4, 7, 8
Bioquímica	.....2, 3, 6
Cardiología	.....7
Cirugía	.....1, 5
Diagnóstico por Imágenes	.....2
Diagnóstico por Laboratorio	.....2
Educación Médica	.....A, 7
Emergentología	.....4
Endocrinología y Metabolismo	.....2, 5, 6, 8
Epidemiología	.....A, 1, 5, 8
Farmacología	.....3, 7, 10
Geriatría	.....1, 7, 10
Gerontopsiquiatría	.....9
Infectología	.....A
Medicina Familiar	.....1, 4, 6, 7
Medicina Farmacéutica	.....A, 7, 10
Medicina Interna	.....1, 7
Medicina Reproductiva	.....4, 6, 8
Neurología	.....7
Obstetricia y Ginecología	.....5, 7
Oncología	.....1-3
Pediatría	.....4
Psiquiatría Clínica de Adultos	.....9
Salud Mental	.....9
Salud Pública	.....A



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



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

1. Prospecto Vesicare®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Ene-2006. 2. Prospecto Myrbetric®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Oct-2015.

3. Prospecto Omnic® Ocas, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Oct-2005. 4. Prospecto Vesomni®, Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Oct-2014.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián Alejandro Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Dalmo Correia Filho, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Roberto Elizalde, Miguel Falasco†, Germán Falke, Fernando Filippini, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, Estela Raquel Giménez, María Esther Gómez del Río, Alcides Greca, Liliana Grinfeld†, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lotterberger, Carlos Nery Costa, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Jorge Máspero, Carlos Mautalén, Marcelo Melero, José María Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Roberto Nicholson, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri†, Rodolfo Sergio Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar Daniel Salomón, 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.siic.salud.com

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

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

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

# Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

### Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

### Comité de expertos

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

### Corresponsales

Achim Elert  
Marburg, Alemania

Albany Braz  
São Paulo, Brasil

Alex Vermeulen  
Gante, Bélgica

Arnulf Stenzl  
Innsbruck, Austria

Daniele Porru  
Pavía, Italia

Estela M. del Luján Cardoso  
Buenos Aires, Argentina

Fábio Firmbach Pasqualotto  
São Paulo, Brasil

Jonathan M. Chalett  
Tacoma, EE.UU.

Jorge Jaspersen-Gastélum  
México D.F., México

José Antonio Portillo Martín  
Santander, España

José Luis Guate Ortiz  
Avilés, España

Juan C. Calamera  
Buenos Aires, Argentina

Juha Koskimäki  
Tampere, Finlandia

Karl J. Kreder  
Iowa, EE.UU.

Laurence Levine  
Chicago, EE.UU.

Louise Harding  
Londres, Inglaterra

Martyn A. Vickers  
Massachusetts, 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  
Clinmacteric

Clinical & Translational Oncology  
Clinical Endocrinology  
Clinical Medicine  
Clinical Therapeutics

CNS Drug Reviews  
CNS Drugs

Drug Safety  
Drugs

Drugs & Aging  
European Journal of Cancer  
European Urology  
European Urology Today

Experimental Oncology  
Fertility and Sterility  
Gynecologic Oncology

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

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

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

## A - El abordaje interdisciplinario mejora el diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual

### *Interdisciplinary approach improves the diagnosis of sexually transmitted infections*

Liliana Elizabeth Bessone

Farmacéutica, Jefa de Servicio Farmacia y Central de Esterilización, Hospital Dr. Arturo Umberto Illia, Alta Gracia, Córdoba, Argentina

María Analía López, Médica, Hospital Dr. Arturo Umberto Illia, Alta Gracia, Córdoba, Argentina

Fabiana del Luján Alovero, Profesora Adjunta, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

#### Abstract

The National Program for Human Retroviruses, AIDS and STDs was implemented in the Arturo U. Illia Hospital in 2009. Using the information available in the pharmacy service on patients with syndromic treatment of sexually transmitted infections (STIs), in 2011 a cross-sectional descriptive study was conducted to learn about the situation of the Program records, analyze interventions carried out from the service and contribute to the knowledge of epidemiological trends. STI training activities were implemented during the second half of 2011, and a significant increase in the number of cases was observed at the end of that year. Pregnant women with syphilis and patients hospitalized for other causes were registered in the Program. The diagnosis of trichomoniasis increased significantly, with a higher proportion of women, while syphilis cases remained unchanged. The 21-50 age group was predominant. Although most were residents of Alta Gracia, patients from the area of influence of the Hospital increased in the second half. Moreover, there was an increase in the number of treatments of sexual partners and high compliance in treatment regimens. In addition, consumption of condoms supplied by the program increased two and half times over the previous semester. The excellent disposition of the professionals involved led to improved registration and the inclusion of patients in the Program, optimizing the use of resources. This helps reduce the transmission of STIs and their potential complications, it contributes to the effectiveness of treatments and knowledge of epidemiological trends, providing guidance for the implementation of new prevention efforts.

**Key words:** sexually transmitted diseases, prevention, hospital pharmacy, pharmaceutical intervention, public health

#### Resumen

El Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, Sida y ETS se implementó en el Hospital Arturo U. Illia en 2009. Con la información disponible en el Servicio de Farmacia sobre pacientes con tratamiento sintomático para infecciones de transmisión sexual (ITS), se realizó durante 2011 un estudio descriptivo y transversal para conocer la situación de los registros en el programa, analizar intervenciones realizadas desde el servicio y contribuir al conocimiento de las tendencias epidemiológicas locales. Las actividades de capacitación sobre ITS implementadas en la segunda mitad de 2011 en diversos ámbitos condujeron a un significativo incremento del número de casos al finalizar el año, con la inclusión en los registros del programa de embarazadas con sífilis y pacientes internados por otras causas. Se observó un aumento de los casos de tricomoniasis, con una mayor proporción de mujeres, mientras que los de sífilis no se modificaron. La franja etaria de 21 a 50 años fue la predominante. La mayoría de los casos corresponden a Alta Gracia, aunque aumentaron aquellos en el área de influencia del hospital. En ese período se incrementó el número de tratamientos con la pareja sexual, hubo un elevado cumplimiento de las terapéuticas impartidas y se incrementó más de 2.5 veces el consumo de preservativos del Programa. La buena predisposición de los profesionales que intervinieron condujo a mejorar los registros y la inclusión de pacientes en el Programa, optimizando así el uso de los recursos. Esto ayuda a reducir la transmisión de las ITS y sus potenciales complicaciones, contribuye a la eficacia de los tratamientos y el conocimiento de tendencias epidemiológicas que, en definitiva, proporcionan una guía para la implementación de nuevas acciones preventivas.

**Palabras clave:** infecciones de transmisión sexual, prevención, farmacia hospitalaria, intervención farmacéutica, salud pública

#### Introducción

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un problema de salud pública mundial reconocido desde hace años.<sup>1</sup> Se calcula que todos los años se producen

más de 340 millones de casos nuevos curables, como la infección por *Treponema pallidum* (sífilis) e infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*, entre hombres y mujeres de edades

comprendidas entre los 15 y los 49 años.<sup>2,3</sup> También se producen todos los años millones de ITS atribuibles principalmente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), herpes virus humanos, papiloma virus humanos (HPV) y virus de la hepatitis B.<sup>2</sup> A pesar de la información acumulada, los esfuerzos para controlar la propagación de las otras ITS han perdido impulso en los últimos años, pues los esfuerzos se han reorientado hacia las terapias contra el VIH.<sup>1,2</sup> En general, las estrategias e intervenciones encaminadas a prevenir la transmisión del VIH son igualmente eficaces para prevenir las demás ITS.<sup>4,5</sup> A escala mundial, todas estas infecciones suponen una inmensa carga sanitaria y económica.<sup>2,6</sup>

Entre las mujeres, las infecciones gonocócicas y clamidianas no tratadas pueden dar lugar a enfermedad pélvica inflamatoria hasta en un 40% de los casos. Uno de cada cuatro de esos casos provoca infertilidad.<sup>2</sup> En el embarazo, la sífilis temprana no tratada puede provocar una tasa de mortalidad del 25% y un 14% de las muertes neonatales, lo que significa aproximadamente un 40% de la mortalidad perinatal global.<sup>7,8</sup> La creación de nuevas vacunas contra la infección por el HPV podría evitar la muerte prematura de aproximadamente 240 000 mujeres por cáncer cervicouterino cada año, en los entornos con pocos recursos.<sup>2,9</sup>

Entre las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las ITS se encuentra el tratamiento sintomático, cuando no se puede acceder a estudios de laboratorio.<sup>1</sup> Esta estrategia se promueve desde hace varios años en la Argentina y se ha puesto en práctica en distintas regiones del país.<sup>10</sup> El abordaje sintomático de las ITS permite aportar soluciones inmediatas, es accesible, seguro y adaptable a las condiciones particulares de cada región. Es simple, de bajo costo, detiene y disminuye la transmisión o la reinfección de estas enfermedades. Además, posibilita un espacio de consejería y el uso racional de los recursos.

El Hospital Dr. Arturo Umberto Illia (HAUI) de la ciudad de Alta Gracia, Departamento Santa María, Córdoba, Argentina, es un hospital público, provincial, polivalente, con 79 camas, referente de área y pertenece al III Nivel de Atención, 2° de Referencia, según Resolución Provincial 1248/97. En 2009 se implementó en el HAUI el Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, Sida y ETS (PNLRHSE).

Este trabajo se realizó analizando la información disponible en el Servicio de Farmacia del HAUI con relación a la dispensación de medicamentos para el tratamiento sintomático de las ITS, con la finalidad de: a) conocer el estado de situación en el HAUI respecto del registro de pacientes en el PNLRHSE y generar actividades para mejorarlo; b) analizar intervenciones efectuadas desde el servicio de farmacia y c) contribuir al conocimiento de las tendencias epidemiológicas de las ITS en el área de influencia del hospital.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de los registros disponibles en el servicio de farmacia del HAUI de pacientes registrados en el PNLRHSE durante 2011, con tratamiento para ITS correspondiente al manejo sintomático, según lineamientos del Programa.<sup>1,10</sup> Se excluyó de este análisis a los pacientes con diagnóstico de VIH-sida y HPV, por ser afecciones sin tratamiento sintomático.

Durante el segundo semestre de 2011 se implementaron las siguientes actividades sobre las ITS: jornadas de actualización, capacitación o concientización con el equi-

po de salud de la institución; gestiones con profesionales del primer nivel de atención de la ciudad de Alta Gracia y zona de influencia; jornadas de difusión y prevención de ITS para la comunidad en general.

Los datos de interés epidemiológico (sexo, edad, domicilio y diagnóstico) de las fichas individuales del Programa correspondiente a 2011 fueron analizados en dos etapas semestrales, con el fin de evaluar la repercusión de las actividades implementadas. Los registros totales de 2011 se compararon con los de años anteriores, desde que se implementó el PNLRHSE en el HAUI.

Los casos de pacientes registrados en el Programa en 2011 con tratamiento sintomático para sífilis se confrontaron con los informes de las pruebas de laboratorio de investigación de enfermedades venéreas (*venereal disease research laboratory* [VDRL]), realizadas en el laboratorio del HAUI para completar el diagnóstico clínico de sífilis.

Se analizaron las intervenciones realizadas desde el Servicio de Farmacia a los pacientes incluidos en el PNLRHSE en 2011 y diversos aspectos referidos al tratamiento dispensado. Los registros de pacientes en dicho programa se cotejaron con las notificaciones efectuadas desde el HAUI mediante planillas C2 a Estadística Provincial de Vigilancia Epidemiológica. Para el estudio estadístico se aplicó la prueba de la diferencia de proporciones.

## Resultados

Los registros disponibles al finalizar el primer semestre de 2011 no reflejaban la situación real del Servicio de Farmacia en cuanto a la dispensación de medicamentos para el tratamiento sintomático de ITS durante ese semestre, lo que puso de manifiesto un subregistro de pacientes en el PNLRHSE. Esta situación justificó la realización de diversas actividades sobre ITS durante el segundo semestre, que contaron con la participación activa de más del 75% de los miembros de los Servicios de Ginecología y Urología y los residentes del HAUI en las Jornadas de Concientización, Capacitación y Actualización. A éstas se sumaron integrantes de los Servicios de Enfermería y Laboratorio. Algunas actividades se hicieron extensivas a profesionales del primer nivel de atención de salud de Alta Gracia y zona de influencia, con el fin de sumar esfuerzos para mejorar los registros e implementar acciones preventivas conjuntas.

En ámbitos extrahospitalarios, miembros del Servicio de Farmacia participaron activamente en jornadas de difusión sobre las ITS y sus medidas de prevención, realizadas durante actividades correspondientes a la Semana del Estudiante y la Semana de la Diversidad, organizadas por el municipio local, y en el Día Internacional de Lucha contra el Sida.

En la Tabla 1 se presentan los totales de pacientes registrados en el PNLRHSE desde su implementación, junto con el número total de individuos del Servicio de Farmacia y del HAUI en esos años.

**Tabla 1.** Pacientes del Hospital Dr. Arturo U. Illia (HAUI) en el período 2009-2011.

Año	Pacientes		
	Registrados en el Programa VIH-ETS *	Atendidos en el Servicio de Farmacia	Atendidos en el HAUI**
2009	45	12 984	68 297
2010	40	13 109	63 425
2011	94	12 374	67 448

\* Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, Sida y ETS.

\*\* Datos del Departamento de Estadística del HAUI.

**Tabla 2.** Características relevantes de los pacientes con ITS a los que se dispensaron medicamentos del Programa Nacional desde 2009, discriminando la información correspondiente al año 2011 en 1° y 2° semestre.

Variables		Total año 2009	Total año 2010	2011		
				1° semestre	2° semestre	Total año 2011
Pacientes con ITS	ambulatorios	45	40	32	59	91
	internados	n/r	n/r	0	3	3
Sexo	femenino	24 + 1*	20	18 + 2*	36 + 4*	60
	masculino	20	20	12	22	34
Domicilio	Alta Gracia	n/r	33	26	41	67
	otros		7	6	21	27
Edad	≤ 20 años	n/r	n/r	7	16	23
	21 a 50 años			21	44	65
	> 50 años			3	3	6
Diagnóstico	sífilis	16	21	13	12	25
	tricomoniasis	3	5	6	29	35
	<i>Gardnerella</i>	n/r	n/r	0	4	4
	clamidiasis	n/r	n/r	2	0	2
	uretritis	n/r	n/r	1	0	1
	vaginosis	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r
	epididimitis	n/r	n/r	0	1	1
	gonorrea	n/r	n/r	0	1	1
	herpes genital	n/r	n/r	0	1	1
	otros**	26	14	8	14	22

\*Paciente con ITS y embarazada.

\*\*Sin especificar tipo de ITS.

ITS, infecciones de transmisión sexual; n/r, no hay registro en Farmacia.

El total de pacientes con ITS registrados en el Programa en 2011 fue más del doble que el de los años anteriores y representa el 0.76% de los atendidos en el Servicio de Farmacia. El incremento observado en 2011 fue independiente del número de enfermos atendidos en el servicio. La prueba de la diferencia de las proporciones mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de pacientes registrados durante 2011, en comparación con años anteriores ( $p < 0.05$ ). El mismo comportamiento se observó en relación con el total de pacientes del HAU. Los 94 casos representan el 0.139% de la población total atendida en el hospital en 2011, mientras que en años anteriores no alcanzaba el 0.065%, lo que arroja una diferencia significativa entre las proporciones de cada año ( $p < 0.05$ ).

Las particularidades de los casos registrados en el PNLRHSE durante 2011 se presentan discriminadas en el primer y el segundo semestre y se comparan con la información disponible de 2009 y 2010 (Tabla 2).

El incremento de casos con ITS registrados en 2011 se corresponde con un aumento significativo observado durante el segundo semestre de 2011 ( $p < 0.05$ ). Además, se destaca en ese semestre el registro de sujetos internados en el HAU por otras causas y que cursaban también una ITS.

Durante 2011 se observó una tendencia de aumento en la proporción de mujeres, que representa el 63.8% de los casos registrados. No obstante, la prueba de proporciones no mostró diferencia estadísticamente significativa en la proporción de mujeres entre los casos de ITS de ese año respecto de la registrada en los dos años anteriores ( $p > 0.05$ ). Tampoco fue significativa la diferencia entre semestres de 2011. Entre las mujeres con ITS registradas en 2011 hubo seis embarazadas.

Se verificó un aumento significativo en los casos de tricomoniasis en 2011, en comparación con los dos años previos ( $p < 0.05$ ), y representaron el 37.2% de las ITS correspondientes a ese año; los registrados en el segundo semestre fueron significativamente superiores a los del semestre previo ( $p < 0.05$ ). En 2011 fue significativa la diferencia entre sexos ( $p < 0.05$ ), con el 77.1% de los casos de tricomoniasis registrados en mujeres.

Los casos de sífilis mostraron un ligero incremento desde la implementación del PNLRHSE en 2009, aunque en el contexto de los casos totales de ITS de cada año la proporción de sífilis en 2011 fue significativamente menor que la observada en el año anterior ( $p < 0.05$ ). Todos los casos con tratamiento sintomático para sífilis en 2011 tuvieron resultado positivo en los estudios de laboratorio; ocho de los casos correspondieron a sífilis latente. Además, se destaca que cinco de los casos de sífilis correspondieron a embarazadas.

La proporción de casos en los cuales no se especificó el tipo de ITS al momento de confeccionar la ficha y solicitar el tratamiento en el marco del PNLRHSE ha ido disminuyendo desde su implementación, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos últimos años analizados ( $p > 0.05$ ).

Respecto de la franja etaria predominante, el 69.2% de los casos corresponden a individuos de entre 21 y 50 años y el 24.5% son menores de 20 años; a este último grupo corresponden dos de las embarazadas.

La mayoría de los pacientes con ITS registrados en 2011 tienen domicilio en Alta Gracia. Aunque se observó un incremento en el número de casos provenientes de localidades y comunas de la zona de influencia del hospital durante el segundo semestre de 2011, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa

entre las proporciones de estos pacientes entre 2010 y 2011 ( $p > 0.05$ ).

Ninguno de los casos con tratamiento sindrómico para ITS registrados en 2011 en el PNLRHSE fue notificado mediante planilla C2 en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud de Córdoba. En esa dependencia sólo se informaron los casos de pacientes VIH positivos, los cuales fueron excluidos de este estudio.

Las intervenciones efectuadas desde el Servicio de Farmacia durante la dispensación de los medicamentos del PNLRHSE consistieron en brindar información sobre posibles efectos adversos del tratamiento y dos modificaciones en la posología debido a cambios en la dosis de medicamentos enviados por el Programa. Se observó un elevado cumplimiento de los tratamientos establecidos según las pautas del PNLRHSE durante 2011. Se realizó un seguimiento farmacéutico de los pacientes con sífilis cuyo tratamiento requiere la administración de tres dosis de penicilina, dispensando una dosis por semana y registrando cada entrega, con lo que se observaron sólo dos casos de abandono de la terapia durante el primer semestre.

En el segundo semestre de 2011 aumentaron los casos que realizaron el tratamiento con su pareja, lo que superó el 22% de los registrados en el Programa. No obstante, la diferencia entre las proporciones de cada semestre no fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

Hubo una disminución en el porcentaje de fichas incompletas recibidas en el Servicio de Farmacia en la segunda etapa de este análisis.

A partir del segundo semestre de 2011 se entregaron preservativos a todos los pacientes que se registraron en el PNLRHSE y se instalaron cajas de dispensación de preservativos en diversas áreas de libre acceso del HAU. Este refuerzo de las medidas de prevención de la transmisión de las ITS condujo a un aumento del 250% en el consumo de preservativos provistos por el Programa, en comparación con el semestre anterior.

Hasta la finalización del período comprendido en este estudio no se registraron en el Servicio de Farmacia informes de eventos adversos a los medicamentos entregados por el Programa.

## Discusión y conclusiones

Los registros en el PNLRHSE correspondientes al primer semestre de 2011 no reflejaban la situación real de las ITS en el ámbito del HAU. Las diversas actividades sobre ITS implementadas en el segundo semestre incrementaron la interacción entre los integrantes del equipo de salud de la institución y sus efectores. La respuesta favorable se puso de manifiesto en el aumento en el número de casos observado al finalizar 2011 y en el registro de pacientes internados por otras causas y que cursaban una ITS. En lo inmediato, estos cambios condujeron a un mayor aprovechamiento de los recursos provistos por el Programa, evitando la asignación de recursos propios del Servicio de Farmacia para el tratamiento sindrómico de ITS.

Los expertos estiman que aproximadamente dos millones de embarazadas por año contraen sífilis y más de la mitad de ellas la transmiten al feto.<sup>11</sup> La inclusión de embarazadas con sífilis y los recién nacidos en el PNLRHSE permitió implementar tratamientos tendientes a disminuir la problemática ocasionada por la sífilis congénita, logro que representa un primer aporte a la problemática en el ámbito del HAU, aunque no constituyan datos definitivos de valor epidemiológico.

Asimismo, la detección de pacientes con sífilis latente entre los pacientes del HAU y su oportuno tratamiento contribuye a frenar la evolución de la enfermedad.

Del análisis de la etiología de las ITS preponderantes surge que los casos de sífilis eran generalmente registrados por los profesionales intervinientes, dado que no se observaron cambios entre semestres. Incluso en el contexto de casos totales de ITS registrados en el año, la proporción de sífilis disminuyó con respecto a años anteriores. Se verificó lo contrario en relación con los casos de tricomoniasis, lo que indica que las jornadas de trabajo sobre ITS implementadas contribuyeron a lograr un mayor registro de otras ITS en el Programa. Esto es coincidente con un informe reciente en el que se observó que las supuraciones genitales no gonocócicas o sin especificar representaron más del 95% de los informes, luego de implementar actividades de capacitación en esta temática desde un centro de salud municipal de la ciudad de Río Cuarto, mientras que con anterioridad no se denunciaban.<sup>12</sup>

También, resulta llamativa la falta de registro de casos de gonorrea en el HAU, aspecto que deberá ser abordado en próximas jornadas a realizar con los profesionales de la institución.

Los aspectos destacados durante 2011, tales como el registro de embarazadas con ITS en el Programa y el mayor registro de mujeres con tricomoniasis, podrían explicar el aumento en la proporción de mujeres verificado respecto de años anteriores.

El aumento de pacientes con domicilio fuera de Alta Gracia constituye un indicador del compromiso asumido por los profesionales de varios niveles de atención de la zona, quienes participaron en las actividades sobre registro de ITS realizadas. Las acciones en este sentido deberán profundizarse.

Es deficiente en el HAU la notificación de ITS mediante planillas C2. Si bien las actividades llevadas a cabo generaron cambios, modificar las notificaciones al Sistema de Vigilancia Epidemiológica Provincial requiere implementar acciones que escapen a los alcances de este trabajo.

Considerando que las acciones tendientes a completar el tratamiento según las pautas del Programa y evitar la automedicación son relevantes para retrasar la aparición de resistencia, reducir el contagio y las reinfecciones, las consecuencias de la adhesión deficiente a los tratamientos a largo plazo derivan en bajos resultados de salud y mayores costos sanitarios. Por lo expuesto, el elevado cumplimiento de las terapéuticas y el incremento en el número de pacientes que realizaron tratamiento en pareja constituyen otra evidencia del efecto positivo de las actividades de capacitación efectuadas con todo el equipo de salud del HAU y zona de influencia, así como de las actividades de difusión y prevención en la comunidad. La concientización constituye otro frente de ataque para bloquear la cadena de transmisión de las ITS, que se suma a lo aportado por el aumento en la cantidad de preservativos entregados, acciones implementadas siguiendo lineamientos de la OMS con ese fin.<sup>1,13</sup>

De este estudio surge la necesidad de llevar a cabo talleres de capacitación en farmacovigilancia para que se efectúen las notificaciones de efectos adversos generados en pacientes bajo el PNLRHSE, dado que la implementación de programas para aumentar la seguridad en el uso de los medicamentos es cada vez más generalizada en los hospitales, ya que para lograr avances en ese sentido es necesario contar con registros adecuados.

Los resultados de este estudio constituyen el primer aporte en esta temática realizado en nuestra institución. Mejorar los registros y la inclusión de pacientes en el PNLRHSE no sólo aporta a la salud de los enfermos con la reducción de la transmisión de ITS y sus potenciales complicaciones, sino que contribuye al conocimiento de tendencias epidemiológicas locales y de eficacia del tratamiento y propician la implementación de nuevas acciones preventivas. Esto adquiere mayor relevancia considerado en el contexto general de las ITS, dado que

la mejora de la gestión de éstas es una de las intervenciones que reducen la incidencia de VIH en la población en general.<sup>13</sup>

La buena predisposición de los profesionales del HAU para contribuir al mejor funcionamiento del PNLRHSE alienta a continuar con las actividades ya iniciadas y otras que se requieran, con el objetivo de mejorar los aspectos aún deficientes relacionados con el registro de ITS y emprender nuevas acciones conjuntas con diversos niveles de atención destinadas a la prevención.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

#### Lista de abreviaturas y siglas

ITS, infecciones de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HPV, papiloma virus humano; HAU, Hospital Dr. Arturo Umberto Illia; PNLRHSE, Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, Sida y ETS; VDRL, venereal disease research laboratory.

#### Cómo citar este artículo

Bessone LE, López MA, Alovero FL. El abordaje interdisciplinario mejora el diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual. Trabajos Distinguidos Urología 8(1):4-8, May 2017.

#### How to cite this article

Bessone LE, López MA, Alovero FL. Interdisciplinary approach improves the diagnosis of sexually transmitted infections. Trabajos Distinguidos Urología 8(1):4-8, May 2017.

#### Autoevaluación del artículo

El manejo sintomático de las infecciones de transmisión sexual, cuando no se puede acceder a pruebas de laboratorio, permite aportar soluciones inmediatas, es accesible, seguro y adaptable a las condiciones particulares de cada región. Es simple, de bajo costo, detiene y disminuye la transmisión o la reinfección de estas enfermedades.

**¿Cuál de las siguientes opciones acerca del manejo sintomático de las infecciones de transmisión sexual es correcta?**

A, Aporta soluciones rápidas; B, Es para ambos sexos; C, Es seguro; D, Es de bajo costo; E, Todas son correctas

**Corrobore su respuesta:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/135795](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/135795)

#### Bibliografía

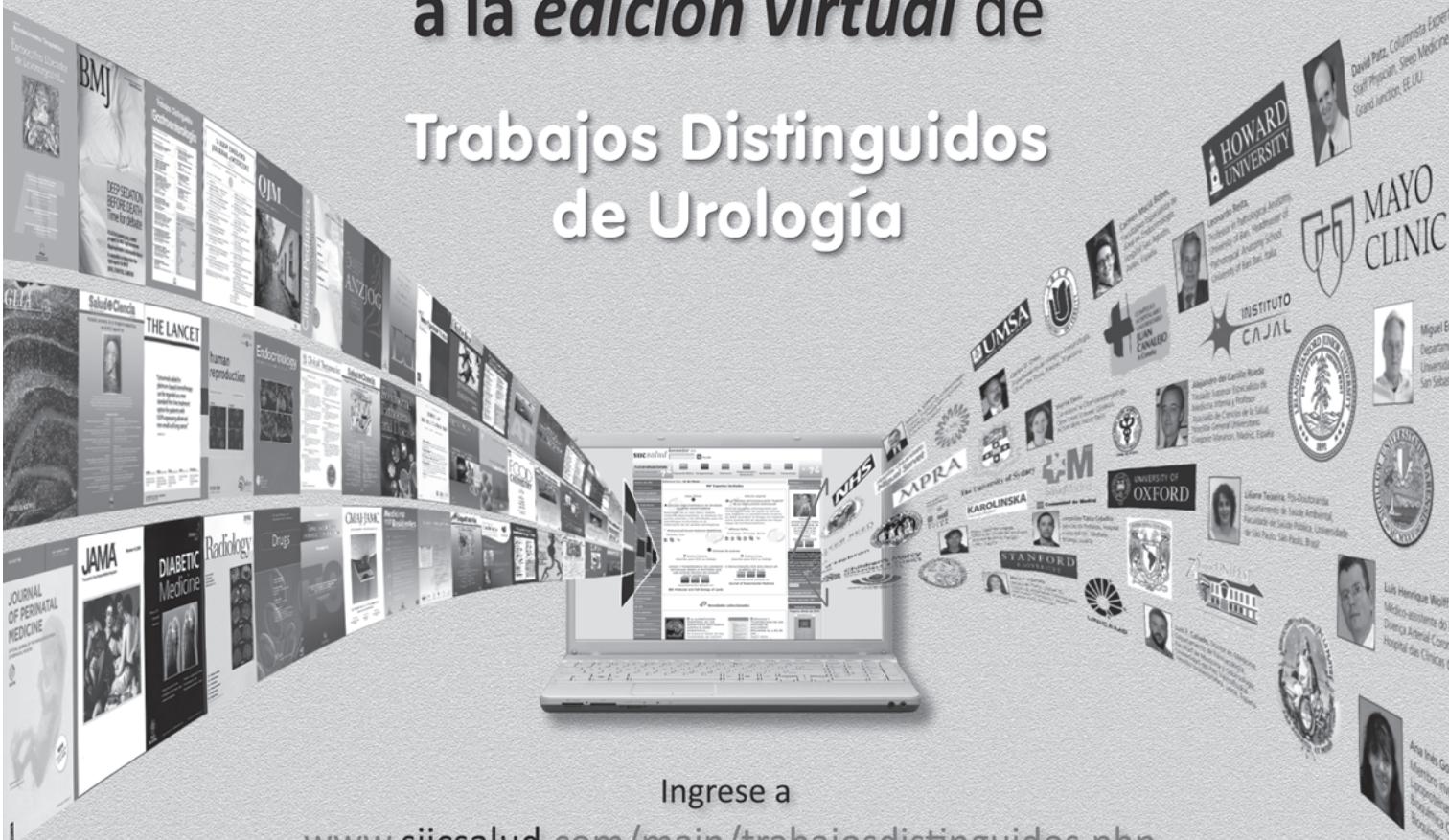
- Organización Mundial de la Salud. Módulos de capacitación para el manejo sintomático de las infecciones de transmisión sexual. 2a ed. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2008. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241593407/es/>.
- Organización Mundial de la Salud, Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual 2006-2015: romper la cadena de transmisión. Ginebra, Suiza: OMS; 2007. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/es/index.html>.
- Global prevalence and incidence of curable STIs. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/CDR/EDC/2001.10).

- Priorities Project; 2007. Disponible en: <http://www.dcp2.org/file/144/DCPP-STI.pdf> [Acceso: 10 julio 2013].
- Steen R, Wi T, Kamali A, Ndowa F. Control of sexually transmitted infections and prevention of HIV transmission: mending a fractured paradigm. Bulletin of the World Health Organization 87:858-865, 2009.
- Mayaud P, Mabey D. Approaches to the control of sexually transmitted infections in developing countries: old problems and modern challenges. Sexually Transmitted Infections 80:174-182, 2004.
- Schulz KF, Cates W Jr, O'Mara PR. Pregnancy loss, infant death, and suffering: legacy of syphilis and gonorrhoea in Africa. Genitourinary Medicine 63:320-325, 1987.
- Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. Bulletin of the World Health Organization 82:402-409, 2004.
- Vaccines Research Team of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. State of the art of new vaccines: research and development.

- Geneva, World Health Organization, Initiative for Vaccine Research; 2003. Disponible en: [http://www.who.int/vaccine\\_research/documents/Dip%20814.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/documents/Dip%20814.pdf).
- Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Manejo de las Infecciones de Transmisión Sexual. Programa Nacional de Lucha contra los retrovirus del humano, SIDA y ETS. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación, 2007.
- Servicio de Infectología. Hospital Nuestra Señora de la Misericordia. Uruguay: La sífilis congénita abruma al país. Reporte Epidemiológico de Córdoba N° 1045. Córdoba; diciembre 2012.
- Servicio de Infectología. Hospital Nuestra Señora de la Misericordia. Río Cuarto: Aumentaron un 26% los casos notificados de ITS. Reporte Epidemiológico de Córdoba N° 883. Córdoba; abril 2012.
- Marrazzo J, Cates W. Interventions to prevent sexually transmitted infections, including HIV infection. Clin Infect Dis 53(S3):S64-78, 2011.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

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



Ingresa a

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

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://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

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 - Impacto del Tamaño Tumoral sobre el Pronóstico del Carcinoma Urotelial del Tracto Urinario Superior después de la Nefroureterectomía: Un Análisis Multiinstitucional de 795 Casos

Shibing Y, Liangren L, Dehong C y colaboradores

Sichuan University, Chengdu, China

[Impact of Tumour Size on Prognosis of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Multi-Institutional Analysis of 795 Cases]

British Journal of Urology International 118(6):902-910, Mar 2016

*El tamaño tumoral superior a 3 cm fue un factor pronóstico significativo en el análisis univariado y multivariado de supervivencia específica por cáncer, supervivencia sin recurrencia de la enfermedad y supervivencia global en pacientes con carcinoma urotelial del tracto urinario superior tratados con nefroureterectomía radical.*

El carcinoma urotelial del tracto urinario superior (CUTU) comprende al carcinoma pielocalicial renal y al carcinoma urotelial ureteral. Representa menos del 5% de todos los cánceres uroteliales, con una incidencia de 2 casos por 100 000 personas por año, pero es potencialmente mortal. En las últimas 3 décadas se observó un leve incremento en su incidencia. El tratamiento estándar para el CUTU no metastásico consiste en la nefroureterectomía radical (NUR), con resección del manguito vesical. Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y la aplicación de quimioterapia sistémica perioperatoria, las tasas de supervivencia no se incrementaron con el tiempo. Los factores pronósticos tales como el estadio y grado tumoral, la invasión linfovascular, la multifocalidad y la invasión de los ganglios linfáticos son importantes para planificar el tratamiento y se incluyen en los normogramas para predecir la supervivencia. El tamaño tumoral constituye la variable esencial cuando se evalúan las características del carcinoma urotelial. No obstante, sobre la base de las investigaciones existentes, es difícil extraer conclusiones definitivas acerca del efecto del tamaño tumoral sobre la supervivencia después del tratamiento quirúrgico del CUTU. El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico del tamaño tumoral sobre la supervivencia en pacientes con CUTU tratados con NUR en una cohorte multiinstitucional del oeste de China.

### Pacientes y métodos

Participaron 7 centros de atención terciaria del oeste de China. La cohorte de estudio estuvo

compuesta por 795 pacientes con CUTU tratados con NUR a cielo abierto o laparoscópica cuyos datos se analizaron retrospectivamente. No se realizó de rutina linfadenectomía regional, sino que se reservó para los casos con aumento de los ganglios linfáticos en los métodos por imágenes preoperatorios o intraoperatoriamente. La extensión y el número de ganglios linfáticos resecaados se determinaron por los cirujanos. Se procedió al análisis histopatológico de los especímenes obtenidos por NUR. La estadificación tumoral se estableció según el sistema de estadificación TNM de 2010 del *American Joint Committee on Cancer*, mientras que el grado tumoral se determinó por el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 1998. Los participantes se categorizaron en 2 grupos según el tamaño tumoral (3 cm o menos y más de 3 cm), mientras que la arquitectura tumoral se clasificó como papilar o sésil. La localización tumoral comprendió la pelvis renal, el uréter o ambos.

El seguimiento se realizó cada 3 a 4 meses durante el primer año posterior a la cirugía, cada 6 meses durante los 2 años siguientes y luego anualmente o según indicación clínica. Durante el seguimiento se completó la historia clínica, se realizó examen físico, pruebas de laboratorio, radiografía de tórax, citología urinaria y urograma excretor del tracto urinario superior contralateral. Según la indicación clínica se procedió a tomografía computarizada de tórax, abdomen o resonancia magnética nuclear y escáner óseo.

Las variables clinicopatológicas incluidas en el análisis comprendieron el sexo, la edad, la localización tumoral, el estadio, el grado, la arquitectura y el tamaño. Otros factores evaluados incluyeron la presencia o ausencia de una histología diferente concomitante, los márgenes quirúrgicos, la invasión linfovascular, la necesidad de transfusiones de sangre, la terapia adyuvante posoperatoria y la estrategia quirúrgica.

Los criterios principales de valoración fueron las probabilidades de supervivencia específica por cáncer (SEC), la supervivencia sin recurrencia de la enfermedad (SSR) y la supervivencia global (SG) que se estimaron por el método de Kaplan-Meier. Se utilizaron los modelos de regresión de riesgo proporcional de Cox univariados y multivariados para evaluar las asociaciones entre las variables clinicopatológicas y la SEC, SSR y SG y se calcularon los *hazard ratios* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC). La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

La mediana del seguimiento de la cohorte fue de 32 meses, la mediana del tamaño tumoral en los

especímenes de NUR fue de 3.8 cm. El tamaño tumoral superior a 3 cm se asoció significativamente con la edad, la localización tumoral, el estadio tumoral, la invasión linfovascular, los ganglios linfáticos, la histología diferente concomitante, la arquitectura tumoral (tumor sésil), los márgenes quirúrgicos, las transfusiones y el enfoque quirúrgico ( $p < 0.01$ ). Los pacientes con tumores superiores a 3 cm tuvieron una mayor probabilidad (63.4% contra 31.4%) de tener estadios tumorales avanzados y de requerir NUR a cielo abierto. No se encontraron diferencias con respecto al grado tumoral o al sexo.

Al final del seguimiento, 313 pacientes (39.4%) fallecieron por CUTU, 321 (40.4%) presentaron recurrencia tumoral y 359 (45.1%) murieron por todas las causas. Las probabilidades globales estimadas de SEC, SSR y SG a los 2 años fueron del  $72.9\% \pm 1.6\%$ ,  $67.6\% \pm 1.7\%$  y  $70.3\% \pm 1.6\%$ , respectivamente y a 5 años de  $56.5\% \pm 2\%$ ,  $57.9\% \pm 1.9\%$  y  $52.6\% \pm 1.9\%$ . Con respecto a las estimaciones a 5 años, las cifras respectivas en el grupo de tumores de 3 cm o menos fueron de  $76\% \pm 2.7\%$ ,  $74.3\% \pm 2.8\%$  y  $74.5\% \pm 2.8\%$  y en el grupo de tumores mayores a 3 cm de  $43.9\% \pm 2.5\%$ ,  $46.1\% \pm 2.4\%$  y  $39.1\% \pm 2.4\%$  ( $p < 0.001$ ). En el análisis univariado de Cox, el tamaño tumoral superior de 3 cm fue un factor de mal pronóstico para SEC, SSR y SG ( $p < 0.001$ ). En el análisis multivariado de Cox ajustado, el tamaño tumoral superior a 3 cm permaneció como un predictor independiente de desenlaces adversos en cuanto a la SEC (HR 2.296, IC 95%: 1.72 a 3.064;  $p < 0.001$ ), SSR (HR 2.193, IC 95%: 1.655 a 2.907;  $p < 0.001$ ) y la SG (HR 2.417, IC 95%: 1.843 a 3.17;  $p < 0.001$ ). También fueron factores pronósticos significativos de SEC, SSR y SG, el estadio tumoral anatomopatológico avanzado y las metástasis en los ganglios linfáticos ( $p < 0.001$ ), los márgenes quirúrgicos positivos, el tumor que abarcaba tanto la pelvis como el uréter y la histología diferente concomitante ( $p < 0.01$ ). El grado tumoral fue un factor pronóstico independiente solo para la SG en el análisis multivariado.

## Discusión y conclusión

Los autores sostienen que los resultados de su estudio demuestran que el tamaño tumoral superior a 3 cm se asoció con características compatibles con un CUTU biológicamente agresivo tales como estadio tumoral anatomopatológico avanzado, ganglios linfáticos positivos, arquitectura tumoral sésil, márgenes quirúrgicos positivos y la histología diferente concomitante. El tamaño tumoral superior a 3 cm fue un factor pronóstico independiente de SEC, SSR y SG tanto en los análisis univariados como multivariados en los pacientes con CUTU sometidos a NUR. Pocos estudios evaluaron el efecto del tamaño tumoral sobre la supervivencia en este tipo de tumores, con resultados controvertidos y, según los autores, el suyo es el primero multicéntrico en abordar este tema. En concordancia con ensayos previos, la presente investigación confirmó la asociación entre un tamaño tumoral superior a 3 cm y características

clínica y biológicamente agresivas del CUTU como estadio tumoral anatomopatológico avanzado, invasión linfovascular, arquitectura tumoral sésil, metástasis en ganglios linfáticos, márgenes quirúrgicos positivos y la histología diferente concomitante. Los tumores superiores a 3 cm tuvieron mayor probabilidad de involucrar tanto a la pelvis como al uréter y de recibir NUR a cielo abierto y linfadenectomía intraoperatoria que aquellos de 3 cm o menos. Los datos obtenidos demostraron que el tamaño tumoral superior a 3 cm en combinación con otros factores pronósticos preoperatorios como el grado, la arquitectura y la multifocalidad podrían ser marcadores indirectos promisorios para pesquisar a los pacientes con CUTU de alto riesgo candidatos a la administración de quimioterapia neoadyuvante. El tamaño tumoral constituye una variable objetiva que puede ser fácilmente medible y un factor pronóstico importante para CUTU tratado con NUR.

La principal limitación de esta investigación fue su naturaleza retrospectiva y multicéntrica.

En conclusión, los datos de este ensayo multicéntrico confirmaron que el tamaño tumoral superior a 3 cm fue un factor pronóstico significativo en el análisis univariado y multivariado de SEC, SSR y SG en pacientes con CUTU tratados con NUR. Es necesaria la realización de más estudios en poblaciones diferentes antes de que el tamaño tumoral sea incluido en las herramientas de predicción de riesgo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154304](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154304)

## 2 - Protocolo Acordado por la AUA y la SAR en el Procedimiento de la Biopsia Guiada por Imágenes de Resonancia Magnética de la Próstata, en Pacientes con una Biopsia Previa Negativa

Rosenkratz A, Verma S, Taneja S y colaboradores

New York University Langone Medical Center, Nueva York, EE.UU.;  
University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, EE.UU.

*[Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR]*

*Journal of Urology* 196(6):1613-1618, Dic 2016

*La técnica de imágenes por resonancia magnética permite aumentar la eficacia diagnóstica en la detección del cáncer de próstata, ya que al ser aplicada como técnica única o en combinación con la ecografía transrectal para detectar lesiones pequeñas o muy aisladas, otorga la información necesaria para la realización de una nueva biopsia en pacientes con presencia de neoplasia maligna y resultados negativos en una biopsia previa.*

El estudio de imágenes por resonancia magnética (IRM) de la glándula prostática permite determinar áreas comprometidas por crecimiento tumoral en pacientes en los cuales la biopsia de este tejido ha presentado resultados negativos. En este sentido, los beneficios

diagnósticos de la IRM en la detección del cáncer de próstata son significativos, ya que esta técnica aumenta la probabilidad de eficacia en una segunda biopsia y evita la repetición consecutiva de este procedimiento ante signos clínicos claros de la presencia de una neoplasia maligna.

El objetivo de la presente revisión fue establecer los beneficios diagnósticos de la utilización de la IRM en la selección de las áreas en las cuales se realizarán las biopsias y el protocolo de actuación.

### Eficacia diagnóstica de la IRM de la glándula prostática

Se ha demostrado que la IRM ha sido eficaz en determinar la existencia de cáncer de próstata de significación clínica en pacientes que han estado sujetos a sucesivas biopsias de resultado negativo. En este sentido, cabe destacar que, si bien es importante en el resultado obtenido la pericia del radiólogo y el adecuado funcionamiento del escáner para obtener imágenes de calidad diagnóstica, se ha podido determinar que la tasa de detección del cáncer (CDR, por su sigla en inglés) por IRM, en pacientes que experimentaron numerosas biopsias previas, es de 11% al 54% (si se utiliza el puntaje de Gleason  $\geq 7$ , la CDR es del 16% al 40%).

### Procedimientos aplicados en la detección del cáncer de próstata

Uno de los procedimientos posibles en la detección del cáncer de próstata consiste en realizar una IRM previa y de acuerdo con la apreciación de las imágenes, basada en el conocimiento del profesional médico, aplicar la sonda destinada a efectuar la ecografía transrectal (TRUS, por su sigla en inglés) y proceder a la extracción de tejido. Dicho procedimiento se conoce como biopsia cognitiva, y si bien existen numerosos estudios previos que señalan su eficacia, puede no ser la adecuada en el estudio de lesiones tisulares de tamaño reducido o de ubicación que excede el alcance de la sonda de la TRUS. Por otra parte, la aplicación de la IRM en forma concomitante a la extracción de la biopsia (biopsia *in-bore*), permite una ubicación más precisa de la aguja en el tejido diana. Sin embargo, éste es un procedimiento que sobrepasa ampliamente la duración de la biopsia cognitiva, ya que puede llevar de 45 min a 60 min cuando se requiere la extracción de múltiples muestras correspondientes a diferentes áreas lesionadas, lo que se logra en forma infrecuente en la práctica, debido a la complejidad operativa y la incomodidad del paciente.

La técnica de fusión de IRM-TRUS, permite aplicar la información obtenida por la IRM en el procedimiento de la biopsia guiada por ecografía TRUS (biopsia sistemática). En dicha técnica, se combina la información consistente en un mapa tridimensional previamente obtenido por la IRM con lo observado, en

tiempo real, en la TRUS, y de esta forma se procede a la realización de la biopsia. Si bien esta técnica es de corta duración, de 5 a 10 minutos, es importante destacar su alto costo de implementación al igual que la biopsia *in-bore* y la posibilidad de existencia de fallas en los registros de la información de ambos procedimientos (IRM y TRUS), lo que puede conducir a interpretaciones erróneas.

Las recomendaciones respecto del procedimiento para utilizar en la detección del cáncer de próstata señalan como técnica estándar a la biopsia cognitiva, la cual requiere de profesionales debidamente capacitados en el manejo e interpretación de los resultados. Sin embargo, si se trata de alteraciones tisulares pequeñas o ubicadas en áreas de la próstata que requieren mayor capacidad de resolución y alcance, se aconseja evaluar la utilización de las técnicas de fusión de IRM-TRUS o la biopsia *in-bore*.

Es importante destacar que se debe contar con un mínimo de 2 núcleos en cada área de interés detectada por la IRM (el número total dependerá de la precisión de la imagen obtenida y del tamaño y la ubicación de la lesión). Asimismo, si se cuenta con biopsias obtenidas mediante la utilización de la IRM como guía, se debe considerar que la interpretación de los resultados del análisis histopatológico puede diferir entre tipos de biopsias (los nomogramas o tablas de pronóstico se construyen a partir de la información derivada de las biopsias sistemáticas). Por otra parte, la presencia de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, proliferación acinar focal atípica o inflamación tisular en la biopsia obtenida, deben ser informadas por el patólogo de manera de evaluar si se requiere repetir este procedimiento.

Con respecto a la necesidad de realizar una nueva biopsia, se utiliza el sistema de evaluación PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*), el cual asigna un puntaje determinado de acuerdo con la gravedad de la lesión observada en la imagen obtenida por IRM. De esta forma, el PI-RADS asigna un valor de 1 o 2, si no se observa lesión o se presenta una anomalía de baja significación en ausencia de síntomas inequívocos de una posible alteración, respectivamente. En ambos casos, no es necesario repetir la biopsia. No obstante, puntajes de 4 o 5 se refieren a lesiones que presentan una alta probabilidad de corresponder a neoplasias malignas, y en combinación con la presencia de sintomatología característica, se deben confirmar dichos resultados mediante una nueva biopsia. Si bien el sistema PI-RADS permite decidir acerca de la importancia de repetir la biopsia, resulta fundamental realizar el seguimiento exhaustivo del paciente que presenta resultados positivos en los análisis clínicos y sintomatología presuntiva de la existencia de cáncer de próstata. De esta manera, se deben ejecutar diferentes procedimientos que comprenden el tacto rectal, la detección del antígeno prostático específico (APE) y la expresión del gen 3 del cáncer de próstata 3 (*PCA3*), la determinación del índice de salud prostática (PHI, por su sigla en inglés) y la aplicación de IRM. Por otra parte, debido a la incongruencia en la información acerca de

la tasa de detección de cáncer de significación clínica, que se asigna a lesiones con un puntaje PI-RADS de 3, se recomienda proceder a realizar una nueva biopsia. De esta forma, la combinación de diferentes técnicas permite aumentar la certeza diagnóstica en la detección del cáncer de próstata.

### Conclusión

En un contexto en el cual la sintomatología y los análisis clínicos señalan indicios significativos de neoplasias malignas, el resultado negativo de la biopsia sistemática implica la necesidad de recurrir a la realización de biopsias guiadas por IRM. No obstante, si en dichas biopsias se obtienen resultados negativos (puntajes de PI-RADS 1 o 2), se deben aplicar técnicas diagnósticas adicionales como la detección de la presencia del APE, la expresión del *PCA3* y el cálculo del PHI en combinación con un seguimiento médico exhaustivo, de manera de determinar si es necesario realizar una nueva biopsia. Asimismo, se evaluará en cada caso en particular, si es adecuado realizar IRM sucesivas en el seguimiento del paciente.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/154306](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/154306)

### 3 - El Papel de los Antagonistas del Receptor Adrenérgico Alfa-1 en el Tratamiento del Cáncer de Próstata y otros Tipos de Cáncer

Batty M, Pugh R, Chess-Williams R y colaboradores

Griffith University, Bond University, Belmont, Australia

[The Role of Alpha1-Adrenoceptor Antagonists in the Treatment of Prostate and others Cancers]

International Journal of Molecular Sciences 17(8), Ago 2016

*Los antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1 provocan citotoxicidad en células de cáncer prostático, al inducir mecanismos conducentes a la apoptosis como la fragmentación y pérdida de la integridad del ADN, el arresto celular en la transición G2/M, la activación de caspasas y factores proapoptóticos y la inhibición de Bcl-2, factor que bloquea los procesos de muerte celular.*

La estrategia terapéutica en respuesta al cáncer de próstata (PCa, por su sigla en inglés) de estadios tempranos comprende a la aplicación de radioterapia, en forma individual, o en conjunción con la realización de la prostatectomía. Si se considera que el PCa es el tipo de cáncer de mayor incidencia en los hombres a nivel mundial, resulta fundamental encontrar estrategias terapéuticas alternativas, destinadas al 20% de pacientes que experimentan la recurrencia de la enfermedad, luego de haber sido tratados con fármacos que provocan la depleción de andrógenos o terapias adicionales con cabazitaxel, enzalutamida o abiraterona. En este sentido, la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por su sigla en inglés), no excede los 12 meses.

Una alternativa terapéutica comprende el tratamiento dirigido al control del receptor adrenérgico alfa-1, el cual se encuentra implicado en la proliferación celular y está sujeto a cambios fundamentales, en su ubicación y expresión, en neoplasias malignas. En este sentido, se ha observado que la isoforma alfa-1A de este receptor acoplado a proteína G, de mayor abundancia en el estroma prostático de personas sanas (comprende el 70% del receptor alfa-1) respecto de las isoformas alfa-1B y alfa-1D, aumenta su expresión al igual que las demás isoformas, en el epitelio prostático de pacientes con PCa. Por ello, se ha evaluado la eficacia de los antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1 en el tratamiento del PCa. Dichos antagonistas son utilizados en el control de la hiperplasia prostática benigna (HPB), en la cual, fármacos no selectivos como la doxazosina o terazosina, de extensa vida media de eliminación, permiten controlar anomalías en el tracto urinario al promover la contracción del músculo liso prostático con escasos efectos adversos cardiovasculares, respecto de la prazosina. Es importante destacar que los efectos beneficiosos de estos antagonistas se mantuvieron luego de la interrupción del tratamiento en un 70% de pacientes con HPB. Asimismo, dichos fármacos generaron efectos citotóxicos en las células del CaP y de otros tipos de cáncer.

El objetivo de la presente revisión fue analizar la información que respalda la eficacia terapéutica de los antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1 (bloqueantes o antagonistas alfa-1) en el tratamiento del CaP y otros tipos de cáncer.

### Mecanismos de citotoxicidad de los antagonistas alfa-1 en las células del PCa

Los bloqueantes alfa-1 provocan citotoxicidad en las diferentes líneas celulares de cáncer de próstata dependientes de andrógenos (LNCaP) o resistentes a la castración química (DU145 y PC-3) y células cancerosas E9. Estos compuestos presentan una similitud estructural: los anillos de la quinazolina en la doxazosina, terazosina y prazosina o un anillo de piperazina en el naftopidil, lo cual parece estar en estrecha asociación con la citotoxicidad provocada por estos fármacos, ya que la tamsulosina, que presenta una estructura química de sulfonamida, no produce dicho efecto.

Es importante destacar que la citotoxicidad es independiente del bloqueo del receptor adrenérgico, ya que se ha observado, en estudios realizados con doxazosina y terazosina, que en un contexto en el cual los receptores se encuentran bloqueados por la fenoxibenzamina, los antagonistas alfa-1 pueden disminuir la supervivencia celular e inducir apoptosis. En este sentido, se ha observado que la doxazosina (en concentraciones de 15 mM a 25 mM) y terazosina (15 mM) provocaron la inhibición de la adhesión de células epiteliales PC-3 a su matriz, así como indujeron la apoptosis en estas células, en las células epiteliales de la HPB y, en dosis utilizadas en el tratamiento de la HPB, en las células musculares y epiteliales prostáticas.

Se ha postulado que la inducción de la apoptosis celular se produce por la activación de la caspasa 8, la que al mediar el arresto celular en la transición de G2/M, induce la activación de la caspasa 3 y la liberación de diversos factores proapoptóticos, secretados por la mitocondria en condiciones de estrés celular. En este sentido, se ha observado que la prazosina y doxazosina inducen una mayor activación de la caspasa 3 respecto de la terazosina, silodosina y alfuzosina. Asimismo, se ha observado que las quinazolininas pueden inducir la activación de la caspasa 3 en una forma dependiente de la dosis administrada y, en particular, en células LNCaP que han sido tratadas con estos compuestos, provocar la disminución de la expresión del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), proteína implicada en la resistencia tumoral.

La inhibición de la proliferación no sólo es inducida por el mecanismo antes mencionado en la cascada de activación mediada por la caspasa 8, sino asimismo, por el daño en la molécula de ADN. En este sentido, se ha observado que la prazosina y doxazosina (25 nM) indujeron el arresto celular en la transición G2/M al provocar la fragmentación de las cadenas de ADN. Asimismo, se ha postulado que las moléculas derivadas de las quinazolininas pueden actuar como agentes intercalantes en la molécula de ADN (alteran su integridad al igual que los quimioterapéuticos) e inhibir la acción de la topoisomerasa 1.

Un efecto importante de las quinazolininas, es la restricción de la angiogénesis tumoral, ya que reducen la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, la inactivación de su cascada de señalización, inhibe a Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*), factor expresado en las CRPC que les permite bloquear los procesos de muerte celular activados por la detección de mutaciones (efecto observado en el tratamiento de células prostáticas con doxazosina, en conjunción con la inhibición de la migración celular).

Se ha comprobado que los bloqueantes alfa-1 tienen la capacidad de provocar citotoxicidad en las distintas líneas celulares de cáncer (urogenital, tiroideo, cerebral, pulmonar, gastrointestinal y en la sangre) y en diversos modelos murinos. En particular, se han observado efectos beneficiosos mediante la utilización de dosis terapéuticas en el tratamiento del cáncer de hipófisis, de ovario y de vejiga (la terazosina disminuyó la recurrencia y la densidad microvascular en el tejido tumoral y aumentó la apoptosis). Asimismo, es importante destacar que se deben efectuar estudios adicionales que evalúen el efecto de los antagonistas alfa-1 en otros tipos de cáncer, ya que los mecanismos de citotoxicidad son distintos de los provocados por estos fármacos en las células del PCa.

## Conclusión

Una alternativa terapéutica en el tratamiento del CRPC son los antagonistas del receptor adrenérgico

alfa-1. Los compuestos que presentan una similitud estructural (anillos de quinazolinina: doxazosina, terazosina y prazosina o de piperazina: naftopidil) tienen la capacidad de producir citotoxicidad mediante la inducción de diversos mecanismos moleculares en las células del PCa. Entre éstos, cabe mencionar, fragmentación y alteración de la integridad del ADN, arresto celular en la transición G2/M, inhibición de la adhesión y migración celular y de la angiogénesis, activación de caspasas y, en consecuencia, de la apoptosis celular. Si bien dichos fármacos demuestran su eficacia en diferentes líneas celulares del PCa y en los modelos murinos, deben realizarse estudios adicionales que avalen su utilización en el tratamiento de pacientes con PCa y con otros tipos de cáncer.



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154308](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154308)

## 4 - Patrones de Tratamiento, Pérdida Testicular y Disparidades en el Abordaje Quirúrgico de Niños Internados con Torsión Testicular: Un Estudio Poblacional entre 1998 y 2010

Sood A, Li H, Elder J y colaboradores

Henry Ford Health System, Detroit, EE.UU.

[Treatment Patterns, Testicular Loss and Disparities in Inpatient Surgical Management of Testicular Torsion in Boys: A Population-Based Study 1998-2010]

British Journal of Urology International 118(6):969-979, Mar 2016

*La torsión testicular es la causa más frecuente de la pérdida de los testículos en los pacientes pediátricos. Sin embargo, no hay un estudio sobre los patrones de tratamiento en los pacientes internados.*

La torsión testicular (TT) es la causa más frecuente de pérdida del testículo (PT) en los niños, con secuelas psicológicas y en la capacidad reproductiva. La preferencia actual entre los especialistas es el tratamiento no quirúrgico tanto para la TT del recién nacido (TTN) como para la del adolescente (TTA), aunque los efectos de esta preferencia en el abordaje y en la PT se desconocen. Respecto de los factores de riesgo, se han realizado estudios previos cuyos resultados no concuerdan entre sí, aunque el aumento de la edad está asociado con un incremento en la probabilidad de PT. Se determinó que los niños de la raza negra tienen más probabilidades de atravesar un procedimiento de orquiectomía, aunque otros estudios no encontraron diferencias significativas de acuerdo con la etnia o la región.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar los patrones de abordaje quirúrgico de la TT en los niños a gran escala mediante el análisis de los datos clínicos de un registro nacional, para encontrar tendencias temporales de tratamiento en pacientes internados,



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

informar sobre los patrones de PT en estos pacientes y conocer los factores de riesgo para esta afección.

## Métodos

Se analizaron las historias clínicas de pacientes menores de 17 años con diagnóstico de TT, archivadas en un registro nacional entre 1998 y 2010. Los pacientes se agruparon de acuerdo con la edad (< 1 año, 1 a 5 años, 6 a 9 años, 10 a 13 años y 14 a 17 años). Se clasificaron los establecimientos sanitarios de cada caso según la región, el estado académico y la cantidad de procedimientos relacionados con TT por año. El criterio principal de valoración fue la PT por un procedimiento de orquiectomía.

Se emplearon la prueba de *chi* al cuadrado para determinar la significación estadística ( $p < 0.05$ ); modelos de regresión por análisis multivariado para determinar la asociación entre las características del paciente, el hospital y la posibilidad de padecer PT; y análisis de sensibilidad para conocer los factores predictivos de PT.

## Resultados

Se revisaron las historias clínicas de 17 478 niños con diagnóstico confirmado de TT con abordaje quirúrgico; 7411 de ellos tuvieron PT. Un 72.5% de los niños tenían entre 10 y 17 años; respecto de la etnia, 36% eran blancos; 21.1%, negros, y 16.5%, hispanos. El 87.7% de los pacientes tenían seguro médico.

Más del 90% de los niños con TTN y 55% de los niños con TTA fueron tratados en un hospital escuela, y 62.4% de los pacientes con TTN y 40.8% de los sujetos con TTA fueron tratados en un hospital con un alto volumen de internaciones.

El 15% de los recién nacidos con TTN y el 65% de los niños con TTA tuvieron una intervención de salvataje testicular.

El abordaje quirúrgico de la TT tuvo un descenso significativo (-4.95% anual;  $p < 0.001$ ) durante el período estudiado en todos los grupos etarios, aunque los patrones de PT no variaron ( $p > 0.05$ ).

Los análisis multivariados confirmaron una distribución bimodal por edad del aumento de la probabilidad de padecer PT, con picos entre los 0 y 5 años, y los 12 y 13 años ( $p < 0.001$ ). Los factores de riesgo para PT incluyeron las comorbilidades ( $p = 0.039$ ), la cobertura médica estatal ( $p < 0.001$ ), encontrarse en un ambiente urbano ( $p = 0.003$ ) y el día de la semana ( $p = 0.002$ ). No hubo disparidades regionales o raciales.

El análisis de sensibilidad se realizó sobre los grupos etarios con más riesgo de padecer TT: los niños de entre 0 y 5, y de 12 a 17 años. En el caso de TTN, solo el hecho de ser atendidos en un hospital escuela se relacionó con una mayor probabilidad de PT ( $p < 0.001$ ), en tanto que para TTA los procedimientos de orquiectomía se realizaron principalmente en niños con comorbilidades asociadas ( $p = 0.045$ ). No hubo disparidades estacionales, raciales o regionales en estos análisis.

## Discusión

Este estudio tiene observaciones destacables, dado que es el más grande realizado hasta la fecha sobre el abordaje de la TT y los patrones de PT en los niños. Hay diferencias significativas entre la TTN y la TTA respecto de los factores de riesgo, las características demográficas, los sitios de tratamiento y el tratamiento en sí. La TTN suele ser atendida en hospitales universitarios con un alto volumen de pacientes en comparación con la TTA. Esto da idea de la necesidad de tener acceso a médicos pediatras especializados en cirugía y urología. Además, la mayoría de los casos (85%) de TTN requieren un procedimiento de orquiectomía, en tanto que la mayoría de los casos (65%) de TTA se solucionan con maniobras de detorsión y cirugía de orquidopexia. Esto se debe a las diferencias en la presentación y en la patogenia de cada afección. En los recién nacidos, la TT se presenta como una masa testicular firme y dura a la palpación en las primeras horas después del parto; en la TT posnatal se observa un testículo hinchado y doloroso varios días o semanas después del nacimiento. En ambos casos la TT es provocada por una torsión extravaginal. El enfoque consiste en confirmar el diagnóstico y realizar la fijación preventiva del testículo contralateral, en vez de tratar de salvar infructuosamente el afectado.

En el caso de la TTA, es habitual que aparezca en adolescentes de forma aguda, con dolor testicular intenso e inflamación del escroto. Dado que son pacientes que pueden ser interrogados, en muchos casos es posible salvar el órgano; además, pueden ser tratados por médicos que no son especialistas en esta enfermedad y se evitan así demoras en el tratamiento.

Los análisis realizados confirman esta hipótesis, ya que no se encontraron factores predictivos de esta afección en los bebés, excepto recibir atención médica en un hospital universitario, lo que se asocia con la posibilidad de ser sometido a una orquiectomía. En la TTA, los niños y adolescentes sanos con una buena cobertura médica que se presentaron en un hospital un fin de semana tuvieron mayores posibilidades de salvar el testículo. El hecho de estar sanos daría un tiempo mayor para resistir la isquemia.

Los estudios previos señalaron la edad como un factor de riesgo para TT, con resultados dispares. En este estudio, la distribución bimodal fue similar a la de la prevalencia de TT, pero con picos etarios distintos. Además, se encontró una tendencia a tratar la TT de forma ambulatoria, principalmente en los niños. Este dato concuerda con los de estudios previos que informan la tendencia de los cirujanos pediátricos a emplear tratamientos no quirúrgicos para esta afección. A pesar de ello, no hubo mejoras en las tasas de salvataje durante el período evaluado y cerca del 38% de los pacientes que presentaron TT perdieron el órgano. Son necesarias intervenciones educativas en los padres y los niños para reconocer los síntomas y mejorar el resultado de las intervenciones.

En este estudio no se observaron disparidades raciales o regionales, a pesar de que trabajos previos, con

tamaño de muestra y períodos mucho menores, sí las encontraron.

El estudio tiene algunas limitaciones respecto de los hallazgos informados. La presentación y el tratamiento de la TT no siempre requieren internación, por lo que esta cohorte podría no ser representativa; sin embargo, otros estudios en pacientes ambulatorios hallaron tasas de orquiectomía similares a las registradas en este trabajo. Tampoco pueden estratificarse de acuerdo con los meses de vida los pacientes menores de un año, si bien para algunos estudios previos la TT en los niños se presenta principalmente en el período posnatal. No se pudo conocer el tiempo de establecida la TT, dado que este dato no se almacena en los archivos electrónicos, ni la viabilidad de los testículos que se salvaron, ya que no pudo realizarse un seguimiento de cada paciente. Por lo tanto, los autores estiman que la verdadera incidencia de la PT sería distinta de la registrada.

En conclusión, hay diferencias de demografía, factores de riesgo y sitios de tratamiento entre TTN y TTA, y una tendencia creciente a tratarlas de forma ambulatoria, aunque los patrones de PT no han disminuido. La educación de los padres y los adolescentes jóvenes podría mejorar este factor, ya que el conocimiento de la afección llevaría a un reconocimiento temprano de los síntomas por parte de los pacientes y sus progenitores.

Los estudios futuros deberían investigar sobre los patrones de la PT y el tratamiento de la TT en el contexto de los pacientes ambulatorios y del departamento de urgencias de los establecimientos hospitalarios.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154309](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154309)

## 5 - La Retención Urinaria Posquirúrgica y las Infecciones del Tracto Urinario Predicen las Complicaciones Asociadas con la Colocación de Cabestrillos con Malla en la Parte Media de la Uretra

Punjani N, Winick-Ng J, Welk B

Western University, Ontario; Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto, Canadá

[Postoperative Urinary Retention and Urinary Tract Infections Predicts Midurethral Sling Mesh Complications]

**Urology** 99:42-48, Ene 2017

*La retención urinaria posquirúrgica y las consultas hospitalarias por síntomas sugestivos de infección del tracto urinario se asocian con riesgo aumentado de necesidad de nuevas intervenciones por complicaciones vinculadas con la colocación de cabestrillos con malla en la parte media de la uretra.*

La colocación de cabestrillos de la parte media de la uretra (*midurethral slings* [MUS]) es el procedimiento más utilizado para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés en las mujeres. Numerosos trabajos realizados en cantidades importantes de pacientes

confirmaron la eficacia y la seguridad del uso de estos dispositivos. Si bien todas las intervenciones quirúrgicas pueden asociarse con complicaciones, los MUS pueden motivar complicaciones en relación con la malla transvaginal, una situación que ha generado preocupación considerable. Las complicaciones más importantes consisten en las erosiones de la malla uretral, la exposición de la malla vaginal, el dolor posoperatorio y la disfunción miccional; todas ellas pueden motivar cirugías de revisión o la remoción quirúrgica del dispositivo.

Sin embargo, sólo unos pocos estudios evaluaron la capacidad predictiva o la magnitud del riesgo de síntomas posquirúrgicos, habitualmente atribuidos a las complicaciones de la malla. La retención urinaria posterior a la colocación de MUS que motiva la cateterización y los síntomas sugestivos de infecciones del tracto urinario (ITU), con urocultivos positivos o sin éstos luego de la cirugía, son las dos complicaciones más frecuentemente observadas en las pacientes que refieren problemas con la colocación de los MUS. El abordaje de las pacientes con retención urinaria posterior a la colocación de los MUS es muy variado, desde la cirugía inmediata hasta la conducta expectante, con períodos prolongados de cateterización. Las ITU en el período posoperatorio pueden ser atribuibles a problemas con los MUS, como la erosión de la malla, la colocación inadecuada del cabestrillo o la tensión excesiva.

En el presente estudio, los autores tuvieron por objetivo evaluar si la retención urinaria posquirúrgica y el diagnóstico frecuente de ITU en las mujeres con MUS predicen las complicaciones asociadas con el uso de la malla y la necesidad de nuevas cirugías.

### Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en el *Institute of Clinical Evaluative Sciences* (ICES) de Toronto, Canadá; la investigación tuvo un diseño poblacional y retrospectivo y abarcó todas las mujeres adultas sometidas a la colocación de MUS entre abril de 2002 y diciembre de 2013 en la provincia de Ontario, Canadá. Se recuerda que en esa región, casi la totalidad de la población dispone de un sistema universal de salud. En la cohorte se utilizaron diferentes tipos de MUS, entre ellos dispositivos retropúbicos y transobturadores, y de intervenciones quirúrgicas.

Se utilizaron los datos proporcionados por cuatro registros: el *Canadian Institute for Health Information's Discharge Abstract and Same Day Surgery* (CIHI-DAD/SDS), para el diagnóstico hospitalario y el procedimiento realizado; el *Ontario Health Insurance Plan*, la *Registered Persons Database* para la información demográfica y el *National Ambulatory Care Reporting System* (NACRS), el cual aportó información sobre las consultas de urgencia.

A partir del CIHI-DAD-SDS se identificaron las mujeres sometidas a procedimientos de colocación de MUS; el seguimiento de las pacientes se prolongó hasta el fallecimiento, la emigración o el final del estudio, en 2015. Se excluyeron las enfermas de menos de 18 años y las pacientes sometidas a procedimientos

por incontinencia urinaria de estrés, en los cinco años previos a la fecha índice, entre otros criterios de exclusión.

Mediante los códigos del CIHI-DAD-SDS se identificaron las enfermas que debieron ser sometidas a otras intervenciones (criterio principal de valoración), posiblemente como consecuencia de complicaciones asociadas con la colocación de los MUS: uretrolisis, remoción de la malla, erosión de la malla y reparación de fístulas vesicales o uretrales. Debido a que existe una asociación significativa entre la retención urinaria posquirúrgica y la futura uretrolisis, el criterio principal de valoración se dividió en dos subevoluciones: uretrolisis y remoción/erosión de la malla/reparación de fístulas.

El principal factor de riesgo analizado fueron los índices de retención urinaria posquirúrgica en el transcurso de los 30 días posteriores a la colocación de los MUS; un factor secundario de riesgo fueron las ITU o los síntomas compatibles con ITU que motivaron la internación o consultas de urgencia. En un análisis *post hoc* se determinaron las consecuencias de los síntomas de ITU sobre el riesgo de una nueva cirugía.

Se consideraron diversos factores, como la edad, la obesidad (índice de masa corporal  $> 40 \text{ kg/m}^2$ ), la diabetes, el número de ITU en el año previo a la colocación de los MUS, la histerectomía o la cirugía simultánea para la reparación de prolapsos, los procedimientos repetidos de colocación de MUS, la cantidad de cirugías realizadas en el servicio, la zona de residencia, el tipo de institución (hospital académico o de la comunidad), las comorbilidades, el nivel socioeconómico y la utilización de recursos para la salud en el año anterior al procedimiento. También se tuvo en cuenta la presencia de enfermedad neurogénica (esclerosis múltiple, daño medular, enfermedad de Parkinson o vejiga neurogénica). El análisis estadístico consistió en modelos univariados y de variables múltiples de Cox para la identificación de los factores de riesgo, expresados como *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

Se identificaron 59 556 pacientes sometidas a la colocación de MUS; la mediana de edad fue de 52 años (rango intercuartílico [RIC]: 45 a 63 años). La mediana del seguimiento fue de 5.9 años (RIC: 3.6 a 8.6 años).

Las pacientes que regresaron al hospital por presentar retención urinaria posquirúrgica fueron operadas, con mayor frecuencia, por urólogos (54.9% de los casos, en comparación con 42.2% de las enfermas operadas por ginecólogos). Además, estas enfermas fueron sometidas, menos frecuentemente, a histerectomía simultánea (8.4%, en comparación con 13.1%). El 2.8% de las enfermas (1648 de 59 566) fueron sometidas a múltiples procedimientos para la colocación de MUS durante el período de estudio.

En el análisis primario, 1598 de las 59 556 pacientes (2.7%) presentaron un código indicador de algún

problema relacionado con la colocación de los MUS, con necesidad de una nueva intervención. En total, 1503 mujeres fueron sometidas a procedimientos para la remoción de la malla, por erosiones o por fístulas; en 162 enfermas sólo se realizó uretrolisis, en tanto que en 67 pacientes se realizaron ambos procedimientos.

El 3.4% de las enfermas (2025 de 59 556) consultaron a la sala de guardia (SG) o debieron ser internadas por presentar retención urinaria posoperatoria. Entre las 57 531 pacientes que no presentaron retención urinaria posquirúrgica, 1386 mujeres (2.4%) fueron posteriormente sometidas a intervenciones quirúrgicas por complicaciones de la malla, en comparación con el 10.5% (212 de 2025) de las enfermas con retención urinaria: aumento absoluto del riesgo de 8.1% (IC 95%: 6.7% a 9.4%) y HR sin ajuste de 4.43 (IC 95%: 3.83 a 5.12). El riesgo fue más elevado entre las mujeres que presentaron retención urinaria entre los 3 y 30 días después de la colocación del cabestrillo (HR = 5.41; IC 95%: 4.55 a 6.43), respecto de aquellas que tuvieron la complicación 0 a 2 días después de la inserción del dispositivo (HR = 3.24; IC 95%: 2.55 a 4.12).

El 19.7% de las enfermas (11 747 de 59 556) realizaron 22 195 consultas en la SG o debieron ser internadas, luego de la colocación de los dispositivos, por síntomas de ITU; 366 de ellas (3.1%) fueron sometidas a cirugía de revisión, con un HR sin ajuste de 1.94 (IC 95%: 1.81 a 2.07) por cada ITU adicional (hasta un máximo de 3). Se identificaron síntomas de ITU y retención urinaria en el 1.3% de las pacientes (786 de 59 556).

La retención urinaria posoperatoria fue un fuerte factor predictivo de uretrolisis (HR = 9.67; IC 95%: 6.80 a 13.75) y de otros problemas relacionados con la malla (HR = 3.92; IC 95%: 3.35 a 4.58). Los resultados de los modelos con ajuste fueron similares a los que se obtuvieron en los modelos sin ajuste. Se comprobó un aumento de más de tres veces en el riesgo de problemas con la malla en las pacientes con retención urinaria posquirúrgica (HR = 3.46; IC 95%: 2.97 a 4.02). Cuando se excluyeron las enfermas sometidas sólo a uretrolisis, el HR se mantuvo similar, en 3.08 (IC 95%: 2.62 a 3.63).

En los modelos sin ajuste y con ajuste, el número de complicaciones de la malla aumentó considerablemente en la medida en que la cantidad de consultas posoperatorias por ITU se incrementó. Cada consulta hospitalaria posquirúrgica adicional por síntomas de ITU aumentó el riesgo de necesidad de nuevas intervenciones (HR = 1.74; IC 95%: 1.61 a 1.87). Las consultas posquirúrgicas por ITU se asociaron con la necesidad de uretrolisis y con complicaciones de la malla, cuando estas variables se analizaron de manera separada.

Cuando se compararon las mujeres que efectuaron consultas posquirúrgicas por ITU, respecto de las pacientes sin estas consultas, se observó un aumento secuencial en el HR ajustado (1, respecto de 0 ITU: HR = 2.41; IC 95%: 2.07 a 2.79; 2, respecto de 0 ITU: HR = 3.32; IC 95%: 2.57 a 4.29;  $\geq 3$ , respecto

de 0 ITU: HR = 4.01; IC 95%: 3.03 a 5.32). El análisis *post hoc* de las consultas por síntomas de ITU (25 309 de las 59 556 pacientes, 42.5%) mostró un HR sin ajuste de 1.32 (IC 95%: 1.29 a 1.35) por cada consulta externa, y un HR con ajuste de 1.29 (IC 95%: 1.26 a 1.31). Los resultados para las dos variables de evolución (remoción/erosión/repación de fístulas y uretrolisis) fueron similares en magnitud y significación.

## Discusión

La colocación de MUS se ha transformado en el método estándar para el tratamiento de la incontinencia por estrés; sin embargo, los dispositivos se asocian con complicaciones que pueden motivar nuevas intervenciones o su remoción. En el presente estudio, la retención urinaria posquirúrgica y las consultas posoperatorias por síntomas sugestivos de ITU se asociaron con problemas vinculados con la necesidad de nuevas cirugías. La menor edad, la menor cantidad de cirugías realizadas por el profesional, la utilización de múltiples cabestrillos y la realización concomitante de histerectomía fueron algunos de los factores asociados con la revisión quirúrgica o la remoción de los dispositivos.

El abordaje óptimo de las enfermas con complicaciones posquirúrgicas, asociadas con la colocación de MUS, todavía se discute. Algunos profesionales consideran el tratamiento conservador, por ejemplo la colocación de sondas, el cateterismo intermitente o la dilatación uretral, en tanto que otros proponen rápidamente una nueva cirugía, con la finalidad de evitar las consecuencias a largo plazo de la obstrucción parcial y la disfunción vesical. De hecho, algunos estudios sugirieron que la intervención temprana, en los casos de obstrucción uretral yatrogénica, se asocia con mejor evolución. No obstante, el momento oportuno para la nueva intervención no se ha determinado. En la cohorte analizada en la presente ocasión, la intervención quirúrgica por complicaciones asociadas con la colocación de MUS se efectuó a una mediana de 14 meses después de la inserción del cabestrillo; un número sustancial de pacientes fueron tratadas años después.

Los hallazgos confirman la importancia de la retención urinaria posquirúrgica como factor predictivo de la aparición de complicaciones, de modo que estas enfermas deben ser estrictamente monitorizadas. El riesgo es incluso más importante en las enfermas que presentan retención urinaria después de las primeras 48 horas, luego de la colocación del MUS.

## Conclusión

Luego de los procedimientos de colocación de MUS, la retención urinaria posquirúrgica (en el transcurso de los primeros 30 días) y los síntomas de ITU que motivan

la consulta hospitalaria se asocian con el riesgo de una nueva cirugía o de remoción del dispositivo. Las mujeres que presentan retención urinaria en el período posoperatorio temprano tienen riesgo aumentado de requerir una nueva intervención. En las pacientes que consultan en múltiples oportunidades por síntomas de ITU se debe considerar una nueva valoración para descartar vinculaciones entre la complicación y el dispositivo colocado.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/154311](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/154311)

## 6 - Seguridad de un Fármaco contra la Deficiencia de Testosterona

Chandrapal J, Nielson S, Hotaling J y colaboradores

**British Journal of Urology International** 118(6):994-1000, Mar 2016

Debido al aumento de la publicidad y de la venta de productos relacionados con la testosterona, cada vez más hombres son diagnosticados con problemas ocasionados por la disminución de esta hormona. El uso de andrógenos por parte de varones mayores de 40 años se ha triplicado en los últimos 10 años. La indicación principal de este tipo de productos es el hipogonadismo, afección que se trata con aplicaciones de testosterona exógena. Esta terapia tiene algunos riesgos, ya que si bien mejora la libido, puede tener un impacto negativo en la fertilidad, y aumentar los niveles de antígeno prostático específico (APE) y el hematocrito (Hto); esta última alteración puede aumentar la viscosidad sanguínea y provocar tromboembolias.

El citrato de clomifeno (CC) es una alternativa terapéutica para el tratamiento del hipogonadismo. Es un modificador selectivo del receptor de estrógenos aprobado para su uso en mujeres infértiles. Recientemente se ha demostrado que puede utilizarse también en los varones, pero no hay información respecto de su seguridad en estos casos. Tampoco existen guías clínicas para el control de la terapia con CC y se utilizan las mismas recomendaciones que para la terapia con testosterona exógena, esto es, medir los niveles de APE y Hto al tercero y al sexto mes, seguido de determinaciones anuales.

El objetivo de este estudio fue conocer el perfil de seguridad del CC mediante la medición de los niveles de testosterona, APE y Hto. Se plantea la hipótesis de que el CC aumenta los niveles de Hto y APE por encima del rango normal.

Se identificó, de manera retrospectiva, a pacientes varones a quienes se les prescribió CC que fueron incorporados al estudio durante 2013 y 2016; todos tuvieron un diagnóstico de hipogonadismo o infertilidad. Se evaluaron las siguientes variables: índice de masa corporal (IMC), presencia de varicocele o azoospermia, dosis de CC y tiempo medio de seguimiento, además de los síntomas de hipogonadismo mediante cuestionarios de salud sexual y deficiencia de andrógenos.

Los pacientes recibieron 50 mg de CC para intentar alcanzar un nivel de testosterona de 500 ng/dl y volvieron a las 2 semanas para la realización de los cuestionarios y la medición de testosterona, testosterona biodisponible, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por su sigla en inglés) y estradiol. Se evaluaron los efectos adversos, como

cansancio, disminución de la libido, cambios de humor, insomnio, cambios visuales, entre otros.

Se alteró el tratamiento en casos de hiperestrogenemia, aumento o disminución de la testosterona, y cuando los síntomas de hipogonadismo no mejoraron.

Los pacientes que continuaron el tratamiento fueron evaluados de la misma manera a los 3, 6 y 12 meses.

Se calcularon los intervalos de confianza y se empleó un nivel de significación estadística de 0.05.

Se identificaron 177 pacientes con una edad promedio de 34 años (rango 22 a 51 años) e IMC de 31 (rango 21 a 52). Treinta y siete pacientes padecían hipogonadismo; 17, infertilidad, y 23, ambas patologías. El tiempo medio de tratamiento fue de 358 días.

Al evaluar a los pacientes que emplearon CC pasados los 3 meses de empezado el tratamiento, se encontró que tuvieron niveles significativamente más altos de SHBG, testosterona libre y biodisponible en comparación con los niveles medidos al principio del tratamiento. Se observó una mejora en los puntajes de los cuestionarios de salud sexual, pero no en los de deficiencia de andrógenos. Nueve pacientes con azoospermia tuvieron una mejora en la producción de espermatozoides y fueron diagnosticados con oligospermia. Durante esos 3 meses no se observó un aumento en los niveles de Hto y APE con valores promedio de 49% y 1 ng/ml, respectivamente; estos valores se encontraron dentro del rango normal para este tipo de pacientes, que es de 40.7% a 50.3% y < 4 ng/ml.

En 12 pacientes el Hto estaba por encima el rango normal y en 3, por debajo de este. De los pacientes con Hto elevado, solo uno requirió una flebotomía. No fue necesario interrumpir el CC en ningún caso. Se observó una correlación significativa entre el aumento de APE y el de testosterona, aunque el efecto fue muy pequeño para tener importancia clínica; cada 100 ng/ml de aumento APE solo tuvo un incremento del 1%. La concentración promedio de estradiol fue de 32 pg/ml (dentro del rango normal de 10-40 pg/ml), aunque 16 pacientes tuvieron niveles > 50 pg/ml. De estos 16 pacientes, a 5 se les disminuyó la dosis de CC, a 9 se les administró un inhibidor de la aromatasa y a 2, el mismo fármaco, pero como monoterapia.

Veinticuatro pacientes informaron efectos adversos, que incluyeron cansancio (13 pacientes), disminución en la libido (5), cambios de humor (4), insomnio (3) y cambios en la visión (2). Todos tuvieron cambios en la dosis de CC. Los efectos adversos comenzaron a los 2 meses del inicio del tratamiento.

Este estudio analizó la respuesta hormonal y el perfil de seguridad del CC en hombres hipogonádicos o infértiles. Se halló que la terapia con CC aumenta los niveles de testosterona sin incrementar el Hto ni el APE.

El aumento en la estrogenermia produjo la interrupción de la terapia en muy pocos pacientes. Los efectos adversos estuvieron relacionados principalmente con el hipogonadismo de base y se resolvieron con ajustes en la dosis de CC.

El fármaco incrementó los niveles de testosterona y alivió los síntomas de hipogonadismo, como señalaron antes otros estudios, que encontraron resultados más pronunciados que los vistos aquí, aunque se realizaron en pacientes con un puntaje en el cuestionario de deficiencia de andrógenos más bajo que el de los pacientes de este ensayo.

Tres pacientes no respondieron al fármaco, probablemente debido a hipogonadismo secundario. Un 3% de los pacientes tuvieron niveles de testosterona > 1000 ng/dl y otro 3% tuvieron una respuesta paradójica por supresión de esta hormona. Esto probablemente se deba a que el CC es una mezcla racémica de 2 isómeros ópticos, de los cuales uno tiene efectos antiestrogénicos y, otro, efecto agonista del estrógeno. El isómero antiestrogénico se encuentra en evaluación por parte de la FDA.

Las asociaciones de andrología y urología más reconocidas recomiendan evaluar la salud prostática a los 3 y 6 meses de comenzada la terapia con testosterona. Los niveles de APE observado fueron bajos, probablemente porque la edad promedio de la cohorte fue baja en comparación con otros estudios.

No se observó un aumento significativo del Hto por encima del rango, si bien el valor promedio fue cercano al límite superior. Esto podría explicarse debido no solo al tratamiento con CC sino también a que la zona en la que se incorporaron los pacientes se encontraba a 1800 metros por encima del nivel del mar.

La limitación principal de este estudio es el escaso tamaño de la muestra y el corto período de seguimiento. Los pacientes infértiles tuvieron seguimientos más cortos que los hipogonádicos porque interrumpieron el tratamiento después del embarazo de su pareja o de la extracción de espermatozoides para procedimientos de fertilización asistida. Otra limitación fue que la mayoría de los pacientes eran hombres jóvenes y sanos con problemas de fertilidad, lo que no reflejaría la realidad de los pacientes mayores con hipogonadismo. Además, los resultados bioquímicos fueron evaluados de acuerdo con el rango fisiológico normal y no con el cambio respecto de los valores al principio del tratamiento.

Los autores sugieren que, si bien no sería necesario evaluar Hto y APE a los 3 y 6 meses, debe realizarse un seguimiento anual, recomendación que debe ser validada en grupos más numerosos de pacientes.

Además, recomiendan la evaluación de testosterona, testosterona biodisponible y SHBG.

En conclusión, el CC es un fármaco seguro para su uso en pacientes con hipogonadismo e infertilidad debida a una escasa producción de espermatozoides en los hombres jóvenes. Incrementa los niveles de testosterona sin aumentar los niveles de APE ni el Hto. Los pacientes deberían ser interrogados respecto de la aparición de efectos adversos relacionados. Deben evaluarse los niveles de testosterona, SHBG y estradiol, ya que son marcadores de respuesta al tratamiento

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/154305](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/154305)

## 7 - Efectos del Cambio de Terapia con Antimuscarínicos por Mirabegrón en los Enfermos con Vejiga Hiperactiva

Liao C, Kuo H

**Medicine (Baltimore)** 95(45), Nov 2016

La urgencia urinaria, con incontinencia de urgencia o sin ella, es el síntoma principal de la vejiga hiperactiva (VHA); la mayor frecuencia miccional y la nocturia son otras manifestaciones clínicas habituales en los enfermos con VHA. Los antimuscarínicos representan el tratamiento de primera línea y sus beneficios posiblemente dependan de la reducción de la actividad del detrusor, de la mejora de la capacidad vesical y de la inhibición directa de las vías aferentes del urotelio y el suburotelio. Sin embargo, un porcentaje considerable de pacientes con VHA no responden a esta forma de terapia o presentan efectos adversos intolerables, principalmente sequedad de la boca y estreñimiento. Se estima que menos del 25% de los pacientes tratados con antimuscarínicos continúan el tratamiento después del año.

Los receptores beta 3-adrenérgicos son los receptores beta-adrenérgicos predominantes en la vejiga de los seres humanos; estos receptores intervienen en la retención urinaria al inducir la relajación del detrusor. El mirabegrón fue el primer agonista beta 3-adrenérgico utilizado en la práctica diaria y ha sido evaluado en más de 5500 pacientes con VHA en distintos ensayos de fases II y III. En todos ellos se observaron mejorías importantes en la frecuencia miccional, la incontinencia de urgencia y el volumen miccional promedio. En general, el fármaco se tolera bien.

La mayoría de los trabajos con mirabegrón incluyeron a pacientes que nunca habían sido tratados por la VHA o que interrumpieron el tratamiento antes de la asignación al fármaco. En la práctica clínica, se pasa de un fármaco a otro directamente; en este contexto, los efectos del pasaje directo de los antimuscarínicos al

mirabegrón no se han informado en ningún estudio. El objetivo de la presente investigación fue evaluar la eficacia terapéutica y la seguridad de un cambio directo de la medicación antimuscarínica al mirabegrón. También se intentó identificar a los enfermos que presentan más posibilidades de beneficiarse con ese cambio.

Se inscribieron 282 enfermos de 20 años o más con VHA que recibieron, de manera estable, antimuscarínicos (solifenacina o tolterodina) durante más de 3 meses, entre 2014 y 2015. En todos los participantes se interrumpió la administración de los antimuscarínicos y se indicó el tratamiento con mirabegrón en dosis de 25 mg por día, la dosis inicial recomendada en Taiwán. El tratamiento con otros agentes (alfa bloqueantes e inhibidores de la 5-alfa-reductasa) se mantuvo en dosis estables. Durante el período de estudio, las modificaciones terapéuticas quedaron a criterio del profesional en función de la respuesta al mirabegrón y de los efectos adversos.

La respuesta al tratamiento se analizó con diversas escalas, entre ellas, *Global Response Assessment* (GRA), *International Prostate Symptom Score* (IPSS) y sus subescalas, *Overactive Bladder Symptom Score* (OAB-SS), *Patient Perception on Intensity or Urgency Scale* (PPIUS), *Patient Perception of Bladder Condition* (PPBC) y *Quality of Life Index* (QoL-I), al mes y a los 3 meses del cambio de tratamiento.

La escala GRA permite comparar los síntomas respecto de los basales mediante un cuestionario de 7 categorías, desde un estado considerablemente peor (-3 puntos) hasta un estado considerablemente mejor (+3 puntos).

El criterio principal de valoración fue el puntaje de la GRA al mes de comenzado el tratamiento con mirabegrón; los valores de  $GRA \geq 1$  al mes del inicio de la terapia sugirieron una mejoría sustancial. Los cambios en las restantes escalas, al mes y a los 3 meses de comenzado el tratamiento representaron criterios secundarios de valoración. Se identificaron los factores predictivos de la respuesta favorable al mirabegrón ( $GRA \geq 1$ , respecto de  $GRA < 1$ ).

Los análisis estadísticos se realizaron en la población con intención de tratar, es decir, en todos los enfermos que recibieron, por lo menos, una dosis de mirabegrón. Los datos faltantes se abordaron con el método de arrastre a partir de la última observación. Las comparaciones se realizaron con pruebas de *chi* al cuadrado o de Wilcoxon, según el caso. Mediante modelos de regresión logística se identificaron los factores predictivos de respuesta favorable al mirabegrón ( $GRA \geq 1$ ). Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

Se analizaron 209 hombres y 73 mujeres de 74.4 años en promedio ( $n = 282$  en total); 112 pacientes (39.7%) presentaban VHA con incontinencia urinaria (VHA húmeda), en tanto que 80 enfermos (28.4%) tenían hiperactividad del detrusor. El

68.1% de los pacientes ( $n = 192$ ) presentaban una o más enfermedades concomitantes, como diabetes (25.5%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3.2%), enfermedad coronaria (6.7%), antecedentes de accidente cerebrovascular (4.3%), enfermedad renal crónica (6%) e hipertrofia prostática benigna (72.2% de los hombres). Sesenta enfermos utilizaban alfa-bloqueantes; un paciente estaba medicado con inhibidores de la 5-alfa-reductasa y 18 sujetos recibían las 2 clases de fármacos. La duración promedio del tratamiento con antimuscarínicos, antes del pasaje al mirabegrón, fue de 9.1 meses (3 a 48 meses).

Al mes del cambio de terapia, 54 pacientes (19.1%) refirieron una mejoría sustancial ( $GRA = +3$ ); 30 enfermos (10.6%), una mejoría moderada ( $GRA = +2$ ); 72 pacientes (25.5%), una mejoría leve ( $GRA = +1$ ); 88 enfermos (31.2%) no refirieron cambios importantes ( $GRA = 0$ ); 15 sujetos (5.3%) tuvieron un agravamiento leve ( $GRA = -1$ ); 3 pacientes (1.1%), un agravamiento moderado ( $GRA = -2$ ), y 11 enfermos (3.9%), un agravamiento importante ( $GRA = -3$ ).

En la totalidad de los enfermos, 55.3% refirieron mejor evolución ( $GRA \geq 1$ ) luego del cambio de terapia; 31.2%, una evolución semejante ( $GRA = 0$ ), y solo 10.3% presentaron peor evolución ( $GRA < 0$ ). El 84% de los enfermos controlados al mes (237 de 273) utilizaban mirabegrón sin antimuscarínicos, 17 enfermos (6%) habían interrumpido la terapia con mirabegrón y retomaron el tratamiento con antimuscarínicos y 16 pacientes (5.7%) debieron agregar antimuscarínicos al mirabegrón. Tres enfermos (1.1%) abandonaron el mirabegrón y fueron tratados con otros fármacos.

Entre los 237 pacientes que utilizaron mirabegrón durante más de un mes, 9.2% ( $n = 26$ ) no pudieron ser controlados nuevamente, mientras que 74.8% ( $n = 211$ ) pudieron ser evaluados a los 3 meses del cambio de tratamiento. El 69.1% de ellos ( $n = 195$ ) continuaban tratados con mirabegrón sin antimuscarínicos; 10 pacientes (3.5%) debieron agregar estos fármacos al tratamiento con mirabegrón, 4 enfermos (1.4%) interrumpieron la terapia con mirabegrón y retomaron el uso de antimuscarínicos y 2 sujetos (0.7%) abandonaron el mirabegrón y recibieron otra forma de tratamiento.

Cuando se compararon los parámetros basales con los registrados al mes y a los 3 meses del cambio de tratamiento, se comprobaron descensos significativos del IPSS total y de la subescala de vaciado (*voiding*) vesical del IPSS (IPSS-V) tras el cambio. Asimismo, los puntajes del QoL-I y del PPBC también se redujeron de manera sustancial. En contraposición, no se registraron cambios importantes en los síntomas relacionados con la retención urinaria, como el puntaje de la subescala IPSS-storage (IPSS-S), la nocturia, el OAB-SS y la PPIUS en la totalidad de la cohorte. Tampoco se observaron cambios significativos en el volumen miccional y el volumen

máximo de micción; sin embargo, el volumen residual promedio posmiccional disminuyó considerablemente luego del cambio de tratamiento.

Al considerar a los pacientes con  $\text{GRA} \geq 1$  y  $\text{GRA} < 1$ , los primeros presentaron un descenso significativo del IPSS total, el IPSS-V, el IPSS-S, la nocturia, el QoL-I, el OAB-SS y la PPBC al cambiar el tratamiento. Por el contrario, los pacientes con  $\text{GRA} < 1$  presentaron aumentos sustanciales del QoL-I, el OAB-SS y la PPBC. El volumen residual posmiccional se redujo significativamente en los 2 grupos.

El 24.1% de los enfermos ( $n = 68$ ) presentaron uno o más efectos adversos asociados con el uso de antimuscarínicos: 31 pacientes refirieron sequedad de la boca, 22, estreñimiento; 20, disuria; 3, enlentecimiento del chorro miccional; 2, trastornos de la visión, y uno, mareos. Luego del cambio de tratamiento, 35 pacientes (12.8%) refirieron efectos adversos, como sequedad de la boca (2.6%), estreñimiento (1.8%), disuria (2.2%), alteraciones del chorro miccional (0.7%), mareos (1.5%), debilidad generalizada (0.7%), dolor lumbar (0.7%), hipertensión arterial (0.7%), infección urinaria (0.4%), cefaleas (0.4%) y dolor epigástrico (0.4%), todos de intensidad leve y tolerables. La incidencia de efectos adversos disminuyó de 24.1% a 12.8% luego del cambio de tratamiento; en especial, la frecuencia de sequedad de la boca, estreñimiento y disuria disminuyó de manera considerable.

Cuando se compararon los parámetros basales en los enfermos con  $\text{GRA} \geq 1$  y los pacientes con  $\text{GRA} < 1$  luego del cambio se comprobó que los primeros tuvieron puntajes basales más altos del IPSS-S, el OAB-SS y la PPBC; las restantes variables basales fueron semejantes en los 2 grupos. Los modelos de regresión logística confirmaron que el puntaje basal del IPSS-S (*odds ratio* [OR] = 1.114,  $p = 0.018$ ) y el del OAB-SS (OR = 1.103,  $p = 0.010$ ) fueron factores predictivos de la respuesta favorable al tratamiento con mirabegrón ( $\text{GRA} \geq 1$ ).

En el presente estudio se analizaron por primera vez los resultados del tratamiento, luego del pasaje directo de los antimuscarínicos al mirabegrón en pacientes con VHA tratados con dosis estables de los primeros. En un estudio previo, el 61.6% de los enfermos que no habían respondido a los antimuscarínicos evolucionaron favorablemente con el tratamiento con mirabegrón. En un análisis *post hoc*, el mirabegrón fue eficaz en los enfermos con VHA, tanto en aquellos tratados previamente con antimuscarínicos como en los que nunca habían recibido estos fármacos. En el presente estudio se confirmó que el pasaje directo de los antimuscarínicos al mirabegrón, en dosis de 25 mg una vez por día, fue seguro y eficaz. Asimismo, más del 50% de los

enfermos presentaron mejor evolución tras el cambio de medicación. Aunque los puntajes del QoL-I y del PPBC mejoraron significativamente, no se observaron mejoras importantes en los parámetros sintomáticos de la VHA, como el IPSS-S, el OAB-SS y el PPIUS, en la totalidad de la cohorte. Por lo tanto, el reemplazo de los antimuscarínicos por mirabegrón en dosis de 25 mg por día no parece asociarse con un mayor alivio de los síntomas de la VHA. De hecho, en un metanálisis anterior, el mirabegrón tuvo la misma eficacia que los antimuscarínicos; en otro estudio, los síntomas se aliviaron de la misma manera con el mirabegrón y con la solifenacina. Si bien el aumento de la dosis de mirabegrón a 50 mg por día podría relacionarse con mayor eficacia, se requieren más estudios para llegar a una conclusión definitiva.

El pasaje al mirabegrón redujo el volumen residual posmiccional tanto en los pacientes con  $\text{GRA} \geq 1$  como en los enfermos con  $\text{GRA} < 1$ ; el alivio en los síntomas de vaciado vesical y la disminución del volumen residual posmiccional podrían explicar el elevado índice de satisfacción de los enfermos tratados con mirabegrón. Otro factor que contribuyó a este parámetro fue la menor incidencia de efectos adversos en relación con el mirabegrón. En un estudio realizado con la información del *Canadian Private Drug Plan*, los pacientes tratados con mirabegrón presentaron índices mucho más altos de adhesión al tratamiento que los que recibieron antimuscarínicos. En el presente trabajo, el 69.1% de los pacientes mantuvieron la terapia con mirabegrón durante más de 3 meses; sin embargo, son necesarios estudios más prolongados para establecer conclusiones firmes al respecto.

Si bien la seguridad cardiovascular del mirabegrón es un aspecto que merece especial atención, la información obtenida en una revisión sistemática sugiere que cuando el fármaco se utiliza en la dosis recomendada, la seguridad cardiovascular es similar a la de los antimuscarínicos. La frecuencia de efectos adversos, en el presente trabajo, se redujo de 24.1% a 12.8% luego del cambio por el mirabegrón; solo un paciente tratado con este fármaco presentó hipertensión arterial. Se comprobó que los puntajes sintomáticos basales más altos (IPSS-S y el OAB-SS) predijeron una mejor evolución.

La principal limitación del presente estudio fue la falta de inclusión de un grupo asignado a placebo; además, no se compararon los pacientes que utilizaron mirabegrón respecto de los que continuaron tratados con antimuscarínicos. Por lo tanto, la información no es suficiente para establecer que el pasaje de los antimuscarínicos al mirabegrón es más favorable que la continuidad del tratamiento con antimuscarínicos.

Se comprobó que más del 50% de los enfermos refirieron mejor evolución ( $\text{GRA} \geq 1$ ) luego del inicio del tratamiento con mirabegrón. La incidencia de efectos adversos se redujo considerablemente, se registraron

disminuciones importantes del volumen residual posmiccional y se produjeron mejoras sustanciales en los síntomas de vaciado vesical.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/154307](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/154307)

## 8 - Existencia de Espermatozoides en el Líquido Preeyaculatorio

Vázquez F, Hernández F, Carmona Z y colaboradores

**Revista Internacional de Andrología** 14(3):86-88, Jul 2016

El líquido seminal es producido por las vesículas seminales y la próstata. Sus funciones son servir de medio de transporte de los espermatozoides, protegerlos con su alcalinidad del pH ácido de la vagina y proporcionarles los nutrientes necesarios. Las glándulas de Cooper y Littre, por su parte, son las encargadas de secretar un líquido conocido como "preeyaculatorio", el cual tiene como funciones la alcalinización de la uretra y la lubricación del pene para facilitar el acto de penetración vaginal. Conocer si existen o no espermatozoides y sus características en este líquido es importante desde el punto de vista reproductivo, y no hay datos concluyentes al respecto en la literatura médica. Por lo tanto, los autores se propusieron en este trabajo determinar si existen o no espermatozoides en el líquido preeyaculatorio y eventualmente describir su número, movilidad y morfología. Además, se determinó el pH y la presencia o no de bacterias en la secreción preeyaculatoria.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal, con 25 varones universitarios, voluntarios, entre 18 y 25 años de Barranquilla, Colombia. A cada sujeto se le entregaron 22 portaobjetos para la obtención del líquido preeyaculatorio, y un recipiente para la toma de muestra del líquido seminal. Se les explicó individualmente, en forma verbal y escrita, que deberían tomar inicialmente y por autoestímulo la muestra preeyaculatoria, la cual se obtenía luego de exprimir la uretra sobre el portaobjeto y luego la muestra para el espermiograma. La toma se realizó en casa y fue llevada al laboratorio antes de una hora. Se les pidió al menos 2 días de abstinencia sexual, y cuando se recibían en el laboratorio los portaobjetos de la muestra del líquido preeyaculatorio se observó de inmediato la presencia o no de espermatozoides, células redondas y bacterias en un microscopio óptico de contraste de fase. La búsqueda de espermatozoides se realizó en al menos 10 campos, a un aumento de x20 en los 2 portaobjetos. Se determinó el pH del líquido preeyaculatorio con tiras indicadoras de pH. Luego la muestra del semen fue procesada para el espermiograma, de acuerdo con las normas de la Organización Mundial de la Salud. Fueron excluidos del estudio los jóvenes con oligozoospermia o azoospermia.

Los 25 participantes del estudio tenían un volumen de semen superior a 2 ml, un recuento total de espermatozoides superior a 100 millones, con un porcentaje total de movilidad superior al 50%. Al ser examinadas en el microscopio, el 100% de las muestras examinadas no tenía ningún espermatozoide en el líquido preeyaculatorio. El 100% de las muestras del líquido preeyaculatorio presentó valores de pH superiores a 7.2 con un pH promedio fue de  $8.2 \pm 0.5$ . En el 12% de los individuos se encontraron algunas células redondas, y en un 16% se observaron, bajo microscopio, un escaso número de bacterias.

Es frecuente, especialmente entre los jóvenes, realizar durante la relación sexual el contacto del pene sobre los genitales externos de la mujer para evitar la penetración y la eyaculación en la vagina como método anticonceptivo. Los varones que practican el *coitus interruptus* como método de planificación familiar secretan el líquido preeyaculatorio, el cual entra en contacto con las paredes de la vagina. Este método anticonceptivo podría ser 100% seguro sólo si el varón tuviese un control total y absoluto sobre la eyaculación del semen. El riesgo de embarazo de estas prácticas sexuales estaría relacionado directamente con la presencia de espermatozoides en el líquido preeyaculatorio. Aunque las publicaciones en revistas científicas son pocas y contradictorias, hay un inmenso interés por el tema a nivel mundial. Por ejemplo, cuando se hace la búsqueda por Google con la palabra "pre cum" aparecen alrededor de 43 millones de citas en noviembre de 2014, y de 128 000 si se utiliza la palabra "líquido preeyaculatorio". En la literatura médica, sólo hay 27 citas cuando se hace la búsqueda en PubMed.

En la primera referencia científica al tema, de 1966, Masters y Johnson, en su libro *Respuesta sexual humana*, refieren la presencia de espermatozoides móviles en el líquido preeyaculatorio, aunque esta aseveración no fue sustentada con algún estudio. Luego, en 2003, en un estudio de 12 voluntarios se informó que en el líquido preeyaculatorio no hay presencia de espermatozoides. En 2011, en un estudio de 27 individuos, los investigadores encontraron 17 que no tenían espermatozoides y 10 con espermatozoides con alguna movilidad, lo cual contradice el hallazgo previamente descrito. Los resultados presentados coinciden con los informados por otros investigadores que no hallaron espermatozoides en el líquido preeyaculatorio. El volumen del líquido preeyaculatorio fue calculado en 0.1 ml o menos, aunque hay quienes indican que la cantidad de líquido preeyaculatorio puede ir desde pocas gotas hasta 5 ml. El pH de todas las muestras es superior a 7.2 (similar al del semen), que ha sido comunicado por otros investigadores apoyando la hipótesis de que estas secreciones tienen una función de alcalinizar la uretra, necesario para la supervivencia de los espermatozoides. La presencia de algunas bacterias en el 16% de las muestras se podría atribuir

a una contaminación al momento de tomar la muestra o por ser un signo de una infección subclínica.

Según los resultados de este estudio, en el líquido preeyaculatorio secretado por las glándulas de Cowper y Littre durante la estimulación sexual no existen espermatozoides, siempre que haya al menos 2 días de abstinencia eyaculatoria previa y, por lo tanto, no puede ser responsable de los embarazos ocurridos en la práctica del coito interrumpido ni en la práctica del contacto sexual del pene sobre los genitales externos femeninos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154310](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154310)

## 9 - Síntomas de Vejiga Hiperactiva e Incontinencia Urinaria: Consecuencia de la Ansiedad

Lai H, Rawal A, Shen B, Vetter J

**Urology** 98:50-57, Dic 2016

Diversos estudios postulan la asociación entre el trastorno de ansiedad y los síntomas de vejiga hiperactiva (VH) e incontinencia urinaria (IU). La explicación de dichos cuadros clínicos, que provocan los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), apunta al origen emocional de estas afecciones, en contraposición a otras afirmaciones que lo vinculan con alteraciones musculares, en el urotelio, neurológicas y sensibilización de las fibras aferentes. Asimismo, la causa probable requiere la realización de nuevos estudios en pacientes que presentan VH, los cuales experimentan micción urgente y frecuente (durante el día y la noche [nicturia]), con pérdida o no del control de la vejiga (síntomas de IU). En este sentido, se ha observado una correlación directa entre la incidencia de los síntomas de VH y el cuadro de ansiedad. No obstante, no se cuenta con información que vincule a la IU con este trastorno o si la gravedad de los STUI concuerda con la magnitud de la alteración en el estado anímico.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar las características de la asociación entre los síntomas de VH e IU y la ansiedad, y si existe correlación entre la gravedad de estos cuadros clínicos y dicho trastorno.

La población en estudio consistió en pacientes de edad  $\geq 18$  años, que presentaban VH (según criterio de la ICS 2002) con IU o sin ésta, micción urgente y frecuente (diurna y nocturna). Asimismo, los pacientes que presentaban antecedentes de cirugía de próstata o correctiva de la IU, radioterapia pelviana, vejiga neurógena, retención urinaria, estenosis uretral, cáncer genitourinario, litiasis urinaria, infecciones urinarias

(diagnóstico presuntivo en las 6 semanas previas), cistitis tuberculosa o provocada por la ciclofosfamida y un volumen de orina residual posmiccional  $\geq 150$  ml, fueron excluidos del estudio. De esta forma, los pacientes que cumplían los criterios establecidos conformaron el grupo experimental. Con el objeto de poder realizar la comparación, se determinó un grupo control formado por personas sanas que no presentaban antecedentes de infección urinaria, VH o cistitis intersticial, dolor pelviano o en la vejiga o STUI significativos (valor del índice de la *American Urological Association* [AUA]  $< 7$ ). La comparación (grupo experimental/grupo control) fue efectuada en cada franja etaria por separado:  $< 35$ , 35-49 y  $\geq 50$  años, las cuales presentaban una proporción similar de personas de ambos sexos. Se procedió a aplicar la escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) que evalúa la gravedad del cuadro depresivo (HADS-D) o de ansiedad (HADS-A, [0 a 21 puntos]) mediante puntajes: 8-10, 11-14 o 15-21, se caracterizaron como cuadros leves, moderados o graves de ansiedad, respectivamente. Por otra parte, los síntomas de VH (frecuencia de la micción diurna y nocturna, incidencia de la micción urgente y pérdida del control de la vejiga) e IU (frecuencia, cantidad e incidencia de síntomas), fueron evaluados mediante los cuestionarios ICIQ (*International Consultation on Incontinence*) y OAB, e ICIQ-UI, respectivamente. Asimismo, los cuestionarios OAB-q *short form*, UDI-6 (*Urogenital Distress Inventory Short Form*) e IIQ-7 (*Incontinence Impact Questionnaire Short Form*) determinaron la afectación en la calidad de vida, las molestias provocadas por los STUI o la IU, respectivamente. Por otra parte, se utilizaron las escalas que evaluaban el estrés (PSS [*perceived stress scale*]), la calidad del sueño (PROMIS-Sleep-8B), la incidencia de la fatiga en el desarrollo de la vida diaria (PROMIS-fatigue-7A) y el cuestionario PSPS-Q (*Poly-Symptomatic, Poly-Syndromic Questionnaire*) destinado a determinar la gravedad de las molestias físicas.

En el análisis estadístico se utilizaron los modelos de regresión lineal y el coeficiente de correlación de Spearman. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

El 48% de los pacientes del grupo experimental (total,  $n = 51$ ) experimentó ansiedad (HADS-A  $\geq 8$ ) respecto del 13.3% del grupo control (total,  $n = 30$ ) (*odds ratio* [OR] = 6,  $p = 0.003$ ) y, el 24% del total de pacientes presentó cuadros de ansiedad moderados o graves (HADS-A  $\geq 11$ ) respecto del 3.3% de las personas sanas (OR = 9.2,  $p = 0.025$ ). Asimismo, los pacientes que presentaban ansiedad, experimentaban un número mayor de síntomas característicos de este trastorno, respecto de las personas con ansiedad en el grupo control (HADS-A:  $7.5 \pm 4.5$  y HADS-A:  $3.3 \pm 3.6$ , respectivamente;  $p < 0.001$ ). Dichos pacientes presentaban cuadros más graves de IU y VH y menor calidad de vida, mayor número de síntomas de depresión, de molestias físicas, alteraciones del sueño, fatiga y estrés

(evaluados por HADS-D, PSPS-Q, PROMIS-*sleep*, PROMIS-*fatigue*, PSS, respectivamente), en comparación con pacientes que no experimentaban trastorno de ansiedad ( $p < 0.05$ ). Estos síntomas se agudizaban en pacientes con cuadros más graves de ansiedad.

Con respecto a los síntomas de IU, los pacientes con ansiedad presentaban mayor número de síntomas que provocaban micción urgente y frecuente, respecto de los pacientes que no experimentaban ansiedad. De manera que se observó una correlación positiva entre la incidencia del trastorno de ansiedad y de síntomas de IU. En este sentido, cuadros de mayor gravedad del trastorno de ansiedad (HADS-A) estuvieron asociados con una agudización de los síntomas de IU y VH, mayor intensidad en las molestias provocadas por los STUI o la IU y menor calidad de vida (evaluadas por ICIQ-UI e ICIQ-OAB, UDI-6- IIQ-7 y OAB-q, respectivamente; [ $p < 0.05$ ]).

Es importante destacar que la presencia de depresión en pacientes que experimentaban ansiedad (HADS-D y HADS-A  $\geq 8$ ) agravó los cuadros de VH e IU (mayores puntajes ICIQ-UI e IIQ-7), respecto de los pacientes que experimentaban ansiedad sin síntomas de depresión ( $p < 0.05$ ).

Mediante el presente trabajo se puede comprobar que los síntomas de VH condicionan la vida del paciente, ya que un alto porcentaje de ellos experimenta ansiedad y dicho trastorno redundante en el agravamiento del cuadro de VH e IU, disminuye la calidad de vida, aumenta la incidencia de los síntomas de depresión, de molestias físicas, alteraciones del sueño, fatiga y estrés. Es importante destacar que la agudización de los síntomas de VH e IU está estrechamente asociada con la gravedad del trastorno de ansiedad.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resiic.php/154312](http://www.siicSalud.com/dato/resiic.php/154312)

## 10 - Ventajas de la Solifenacina en Ancianos con Vejiga Hiperactiva

Hampel C, Betz B, Vogel M y colaboradores

**Urología Internationalis**, Feb 2017

De acuerdo con lo estimado, la prevalencia de vejiga hiperactiva es aproximadamente del 25% en individuos de 65 años en adelante y aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres. Dicha prevalencia aumentará en el futuro si se consideran los cambios demográficos esperados. En general, los pacientes ancianos con vejiga hiperactiva presentan comorbilidades y reciben diferentes drogas de venta libre o bajo receta que pueden modificar la eficacia y el perfil de tolerabilidad de cualquier tratamiento agregado.

Las drogas de elección para el tratamiento de los pacientes con vejiga hiperactiva son los anticolinérgicos.

Estos fármacos actúan sobre los receptores colinérgicos ubicados en el sistema nervioso central, lo cual genera trastornos como el déficit de atención. En consecuencia, se recomienda precaución al prescribir drogas anticolinérgicas a los pacientes ancianos. Entre los factores que aumentan la acción de los anticolinérgicos se destaca el incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el efecto acumulativo de otras drogas con acción anticolinérgica. Es decir, los efectos adversos cognitivos pueden aparecer como resultado de la acumulación de la acción anticolinérgica de diferentes fármacos.

La información disponible permite indicar la existencia de una asociación entre la administración de drogas antimuscarínicas y el aumento del riesgo de trastornos cognitivos en ancianos. Es sabido que la evaluación del funcionamiento cognitivo no es una práctica de rutina en pacientes ancianos que reciben fármacos anticolinérgicos. En consecuencia, es probable que existan cuadros leves y no diagnosticados. Lo antedicho permite indicar la necesidad de realizar una evaluación inicial de la salud mental al administrar una droga anticolinérgica a un paciente con riesgo de empeoramiento cognitivo. Asimismo, se recomienda la evaluación continua de los cambios del funcionamiento cognitivo durante el tratamiento.

En un análisis conjunto de los resultados obtenidos en diferentes estudios se indicó la eficacia y tolerabilidad adecuadas del tratamiento con solifenacina en pacientes ancianos. En coincidencia, la *European Association of Urology Guidelines on Urinary Incontinence* indicó que la eficacia y el riesgo de efectos adversos ante el uso de la droga no empeoran a medida que aumenta la edad.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con solifenacina en pacientes mayores de 70 años con vejiga hiperactiva. Además, los autores evaluaron la modificación del funcionamiento cognitivo y de la calidad de vida de los pacientes luego de 12 semanas de tratamiento con el fármaco.

El estudio fue observacional y se llevó a cabo en Alemania en pacientes de 70 años en adelante, con diagnóstico de vejiga hiperactiva, que recibieron tratamiento con solifenacina. La dosis del fármaco fue de 5 o 10 mg por día de acuerdo con el criterio del médico tratante y las características clínicas de los pacientes. Las evaluaciones se llevaron a cabo al inicio del estudio, a las 2 a 4 semanas y a las 12 semanas de tratamiento.

El criterio principal de valoración fue la eficacia de la solifenacina a las 12 semanas de tratamiento, en términos de disminución de los síntomas de vejiga hiperactiva. En segundo lugar, se evaluaron los cambios de la gravedad de la urgencia urinaria, el funcionamiento cognitivo y la calidad de vida. También se recabó información sobre la tolerabilidad de la droga,

la aparición de eventos adversos y el cumplimiento del tratamiento. La modificación de los síntomas de vejiga hiperactiva fue analizada mediante una entrevista, un cuestionario, un diario miccional o la combinación de dichas estrategias. Los profesionales prestaron atención a la presencia de micciones, urgencia urinaria, incontinencia de urgencia y nocturia.

Los pacientes debían llevar un recuento de la cantidad de apósitos necesarios debido a los episodios de incontinencia durante 24 horas. También se aplicó la *Indevus Urgency Severity Scale* (IUSS) y la *Visual Analogue Scale* (VAS) con el fin de evaluar la urgencia urinaria. El *King's Health Questionnaire* (KHQ) modificado fue empleado para conocer la calidad de vida. El funcionamiento cognitivo y cualquier modificación de éste fueron evaluados mediante la *Mini Mental State Examination* (MMSE). En cada consulta se indagó la presencia de eventos adversos asociados con el uso de solifenacina. El análisis de los datos tuvo lugar mediante métodos descriptivos y la prueba de la *t* pareada.

Participaron 774 pacientes de una media de  $78 \pm 6$  años de edad, el 98% de los cuales completó el estudio. Los pacientes que no finalizaron el ensayo presentaron eventos adversos o no pudieron evaluarse durante el período de seguimiento. El 80% de los participantes eran de sexo femenino. La duración de los síntomas de vejiga hiperactiva antes de la evaluación inicial fue, en promedio, de 3 años. El cuadro diagnosticado con mayor frecuencia fue la incontinencia de urgencia, observada en el 55% de los hombres y en el 51% de las mujeres. El síntoma considerado más problemático por los pacientes fue la incontinencia, seguida por el aumento de la frecuencia urinaria y por la urgencia urinaria.

El 98% de los pacientes tenía antecedentes de tratamiento destinado a mejorar los síntomas asociados con la vejiga hiperactiva. Entre las estrategias terapéuticas aplicadas se incluyeron las terapias conductuales, los ejercicios del piso pélvico, las formulaciones herbales y el uso de drogas anticolinérgicas. Este último tratamiento fue discontinuado en casi todos los casos debido a la ausencia de eficacia o a la tolerabilidad inadecuada. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia fueron el cloruro de trospio y la oxibutinina.

La prevalencia de comorbilidades fue elevada en la población de pacientes estudiada. La mayoría de los individuos presentaron, al menos, 2 enfermedades clínicas concurrentes. En coincidencia, la frecuencia de tratamientos concomitantes fue elevada. Las drogas más utilizadas fueron el ramipril, el ácido acetilsalicílico, el metoprolol y la hidroclorotiazida. También se observó el uso de bisoprolol, simvastatina, amlodipina, metformina, torasemida, enalapril, levotiroxina y pantoprazol. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento inicial con solifenacina tuvo lugar en dosis de 5 mg/día. En la semana 12 se observó que el 76%

de los pacientes recibía 5 mg/día de la droga, en tanto que el 22.7% recibía 10 mg por día.

La evaluación efectuada a las 12 semanas de seguimiento indicó una disminución de todos los síntomas de vejiga hiperactiva, especialmente de la cantidad de micciones y de la urgencia urinaria. Asimismo, se observó una disminución de la gravedad de la urgencia urinaria a las 12 semanas de seguimiento, de acuerdo con el resultado de la IUSS. La modificación del puntaje de la VAS correspondiente a la urgencia urinaria también indicó una mejoría al disminuir más del 50%.

El 0.5% de los pacientes interrumpió el tratamiento con solifenacina debido a la aparición de eventos adversos o a motivos no informados. La frecuencia de eventos adversos fue del 5.8%. No se registraron eventos adversos con una frecuencia mayor del 3%. Los cuadros observados con mayor frecuencia fueron la hematuria y la leucocituria, con una incidencia del 1.3% cada uno. Un total de 4 pacientes presentaron eventos adversos asociados con el tratamiento, de acuerdo con el criterio de los profesionales. En estos últimos casos, los cuadros tuvieron un nivel de gravedad leve a moderado. El 95.6% de los pacientes presentó un nivel bueno o excelente de cumplimiento del tratamiento.

Los resultados de la MMSE fueron obtenidos en 484 casos, tanto al inicio del tratamiento como a las 12 semanas de seguimiento. En general, dicho resultado no se modificó de manera significativa. Concretamente, el puntaje medio total de la MMSE al inicio del estudio fue  $24.4 \pm 5.5$  puntos, en tanto que a las 12 semanas de seguimiento se observó un puntaje de  $25.2 \pm 5.2$  puntos. No se registraron cambios notorios de la proporción de pacientes con demencia durante el ensayo. Más aún, el 26.9% de los pacientes presentó una mejoría del puntaje de la MMSE de al menos 2 puntos entre el inicio y el final del tratamiento. La disminución mayor o igual a 2 puntos fue observada en el 5.8% de los casos. Debe destacarse que los pacientes que presentaron una reducción del puntaje de la MMSE se caracterizaron por una frecuencia elevada de tratamiento previo con anticolinérgicos. La realización de un análisis adicional en el grupo de individuos con cuadros de demencia al inicio del estudio permitió verificar un aumento de 1.4 puntos del resultado de la MMSE a las 12 semanas de seguimiento. No obstante, no se halló una modificación significativa de la cantidad de pacientes con demencia leve, moderada o grave entre el inicio y el final del tratamiento.

El estado de salud general de los pacientes fue considerado bueno o excelente, con una frecuencia 3 veces mayor al final del estudio en comparación con lo observado al inicio de éste. También se registró una reducción de la cantidad de pacientes que informaron mal estado de salud general con el transcurrir de las semanas de tratamiento. Esto coincidió con la

disminución acentuada de la frecuencia de urgencia urinaria y de sus consecuencias negativas sobre la vida cotidiana de los participantes. Finalmente, la satisfacción con el estado de salud ante la posibilidad de ausencia de tratamiento para el cuadro de vejiga hiperactiva aumentó a las 12 semanas de estudio, en comparación con lo observado al inicio del protocolo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar que la administración de solifenacina se asocia con una disminución de todos los síntomas vinculados con la vejiga hiperactiva. Dicho tratamiento fue bien tolerado y no se correlacionó con una disminución del funcionamiento cognitivo durante el período de estudio. La incontinencia de urgencia tuvo lugar en una proporción considerable de pacientes, lo cual podría relacionarse con los cambios del tracto urinario asociados con la edad avanzada. Además, la incontinencia grave es un cuadro más frecuente en pacientes ancianos con vejiga hiperactiva en comparación con lo registrado en individuos más jóvenes y tiene una prevalencia superior en la población femenina. En coincidencia, la mayoría de los participantes del estudio fueron mujeres.

La gravedad de los síntomas asociados con la vejiga hiperactiva puede favorecer la consulta médica con el fin de iniciar un tratamiento. Es posible que la población incluida en el presente estudio haya presentado síntomas más graves en comparación con otros pacientes con la misma enfermedad. En consecuencia, los resultados no serían representativos de la población general de individuos que presentan vejiga hiperactiva.

La solifenacina tuvo un efecto favorable sobre la incontinencia de urgencia y la urgencia urinaria. Este hallazgo coincide con lo informado en otros estudios. En la población de pacientes ancianos, la disminución de la urgencia urinaria puede tener un efecto positivo en términos de reducción del riesgo de caídas y fracturas. Los autores destacaron que el tratamiento con dosis bajas de solifenacina se asoció con la obtención de resultados favorables. Esto es importante si se consideran los efectos negativos de las drogas anticolinérgicas sobre el riesgo de demencia y disfunción cognitiva en los ancianos.

El puntaje inicial de la MMSE indicó la presencia de demencia leve, lo cual podría relacionarse con las características clínicas de los participantes evaluados. Debe considerarse que el deterioro cognitivo no es diagnosticado en una proporción notoria de pacientes. Esto afecta la implementación de estrategias terapéuticas que mejoren la sintomatología y la independencia del individuo. La administración de solifenacina no se asoció con una modificación relevante del resultado de la MMSE luego de 12 semanas de estudio. Este hallazgo coincide con lo informado por otros autores.

El tratamiento con solifenacina se asoció con un aumento de la proporción de pacientes que refirieron

un estado de salud general bueno o excelente. Además, la tolerabilidad del tratamiento fue adecuada y la proporción de pacientes que interrumpieron el estudio fue baja a pesar de la edad de los participantes. De todos modos, es necesario contar con estudios de mayor duración que permitan la obtención de conclusiones definitivas.

La solifenacina disminuyó los síntomas de vejiga hiperactiva y fue bien tolerada en pacientes ancianos. El tratamiento no afectó el funcionamiento cognitivo, aun en pacientes con demencia. Se recomienda evaluar el funcionamiento cognitivo y los tratamientos concomitantes antes de iniciar un esquema con un fármaco anticolinérgico en presencia de vejiga hiperactiva.



+ Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154313](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154313)



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



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 8 (2017) 29-30

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

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de las técnicas de detección del cáncer prostático es correcta?	A) La técnica de fusión de IRM-ecografía transrectal debe utilizarse para detectar lesiones pequeñas o muy aisladas. B) La biopsia cognitiva sólo debe ser aplicada por profesionales altamente cualificados en la interpretación de los resultados. C) Si existen signos clínicos de neoplasia maligna, no debe desestimarse la realización de una nueva biopsia ante resultados negativos. D) A, B y C son correctas.
2	¿Cuáles son los mecanismos subyacentes a la citotoxicidad/apoptosis inducida por los antagonistas alfa-1?	A) Inhibición de Bcl-2, factor que bloquea los procesos de muerte celular. B) Fragmentación y pérdida de la integridad del ADN. C) Activación de la cascada de caspasas y factores proapoptóticos. D) Todas las respuestas son correctas.
3	¿Cuáles son los factores que predicen la necesidad de una nueva cirugía o la remoción de los cabestrillos de la parte media de la uretra, en las pacientes tratadas por incontinencia urinaria por estrés?	A) La retención urinaria posquirúrgica. B) Las consultas hospitalarias por síntomas sugestivos de infección del tracto urinario. C) Ambos. D) Depende del tipo de dispositivo.
4	¿Cuáles son factores pronósticos del carcinoma urotelial del tracto urinario superior?	A) El estadio y grado tumoral. B) La invasión linfovascular. C) La multifocalidad. D) Todos ellos.
5	¿Cómo suele presentarse la torsión testicular en el adolescente (TTA)?	A) Testículo firme y duro a la palpación. B) Testículo retraído y frío al tacto. C) Dolor testicular sin inflamación. D) Dolor testicular intenso e inflamación del escroto.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A, B y C son correctas.	La IRM permite aumentar la eficacia diagnóstica en la detección del cáncer de próstata, ya que al ser aplicada, por el profesional idóneo, como técnica única o en combinación con la ecografía transrectal para detectar lesiones pequeñas o muy aisladas, otorga la información necesaria para la realización de una nueva biopsia en pacientes con signos clínicos claros de presencia de neoplasia maligna y resultados negativos en una biopsia previa.	D
2	Todas las respuestas son correctas.	Los antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1 provocan citotoxicidad en células de cáncer prostático, al inducir mecanismos conductentes a la apoptosis como la fragmentación y pérdida de la integridad del ADN, el arresto celular en la transición G2/M, la activación de caspasas y factores proapoptóticos y la inhibición del Bcl-2, factor que bloquea los procesos de muerte celular.	D
3	Ambos.	La retención urinaria posquirúrgica y las consultas hospitalarias por síntomas sugestivos de infección del tracto urinario se asocian con riesgo aumentado de necesidad de nuevas intervenciones por complicaciones vinculadas con la colocación de cabestrillos en la parte media de la uretra.	C
4	Todos ellos.	Los factores pronósticos son el estadio y grado tumoral, la invasión linfovascular, la multifocalidad y la invasión de los ganglios linfáticos.	D
5	Dolor testicular intenso e inflamación del escroto.	La TTA suele presentarse en los adolescentes de forma aguda con dolor testicular intenso e inflamación del escroto. Dado que pueden ser interrogados por los profesionales, en muchos casos puede salvarse el órgano.	D

**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. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada. **GADOR S.A.** Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2015.

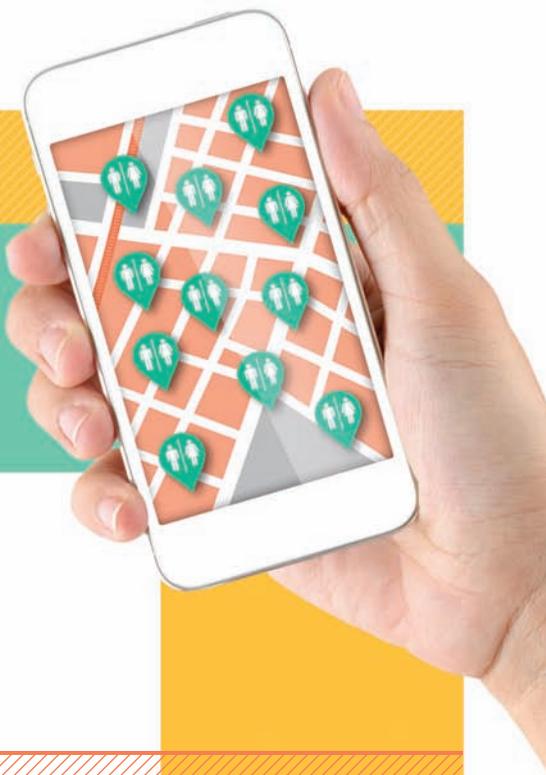
**OMNIC OCAS®.** Comprimidos recubiertos de liberación prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg y excipientes. **INDICACIONES:** Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) asociados a hiperplasia benigna de próstata (HBP). **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Un comprimido al día. Se puede ingerir independientemente de las comidas. El comprimido debe ingerirse entero y no debe romperse ni masticarse. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina o a cualquiera de los excipientes. Historia de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave. **ADVERTENCIAS:** Al igual que con otros bloqueantes alfa, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento con OMNIC OCAS® lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. Ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se 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. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. **GADOR S.A.** Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2005.

**VESOMNI®.** Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Solifenacina 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 hemodiálisis. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Pacientes con insuficiencia renal grave que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del citocromo P450 (CYP) 3A4, p. ej., ketoconazol. Pacientes con insuficiencia hepática moderada que también reciben tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4, p. ej., ketoconazol. Pacientes con trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y pacientes que presentan riesgo de estas patologías. Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Usar con precaución en: Insuficiencia renal grave. Riesgo de retención urinaria. Trastornos obstructivos gastrointestinales. Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida. Hernia de hiato/reflujo gastroesofágico o que estén recibiendo simultáneamente medicamentos (como los bisfosfonatos) que pueden causar o exacerbar la esofagitis. Neuropatía autonómica. Antes de iniciar el tratamiento con Vesomni® deben evaluarse otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se determina la presencia de una infección de las vías urinarias, se debe iniciar el tratamiento apropiado con antibióticos. Se ha observado la prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular de torsión de punta (Torsade de Pointes) en pacientes con factores de riesgo, como hipopotasemia y síndrome del intervalo QT prolongado preexistentes, que reciben tratamiento con succinato de solifenacina. Se ha notificado angioedema con obstrucción de vías respiratorias en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina y tamsulosina. En ese caso, debe suspenderse Vesomni® y no debe reiniciarse. Se ha notificado reacción anafiláctica en algunos pacientes tratados con succinato de solifenacina. En dichos pacientes, debe suspenderse Vesomni®, tomarse las medidas apropiadas e iniciar la terapia que corresponda. Como con otros antagonistas del receptor adrenérgico 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, nelfinavir e itraconazol. Vesomni® no debe administrarse, junto con inhibidores potentes del CYP3A4, a pacientes con fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que ya reciben inhibidores potentes del CYP2D6. Vesomni® debe usarse con precaución cuando se combina con inhibidores moderados del CYP3A4 como verapamil. Vesomni® puede usarse con inhibidores leves del CYP3A4 como cimetidina y con inhibidores del CYP2D6 como la paroxetina. Como la solifenacina y la tamsulosina son metabolizadas por CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con los inductores de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina) que pueden disminuir la concentración plasmática de la solifenacina y la tamsulosina. Otras interacciones: la solifenacina puede disminuir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida y cisaprida. Tamsulosina: la administración simultánea de otros antagonistas de receptores adrenérgicos alfa1 podría producir efectos hipotensores. El diclofenac y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea con furosemida causa un descenso de las concentraciones plasmáticas de la tamsulosina. Fertilidad: No se ha determinado el efecto de Vesomni® sobre la fertilidad. Los estudios en animales con solifenacina o tamsulosina no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario inicial. Embarazo y lactancia: El uso de Vesomni® no está indicado en mujeres. Efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareos, visión borrosa, fatiga y, en casos poco comunes, somnolencia, que pueden afectar de manera negativa la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. **REACCIONES ADVERSAS:** Vesomni® puede causar efectos anticolinérgicos indeseables generalmente de gravedad leve a moderada. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos llevados a cabo para el desarrollo de Vesomni® fueron: boca seca, seguida de estreñimiento y dispepsia (incluyendo dolor abdominal). Otros efectos indeseables comunes son mareos (incluyendo vértigo), visión borrosa, fatiga y trastorno eyaculatorio (incluyendo eyaculación retrógrada). La retención urinaria aguda (0,3%; poco común) es la reacción farmacológica adversa más grave que se ha observado durante el tratamiento con Vesomni® en estudios clínicos. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. **GADOR S.A.** Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2014.

**VESICARE®.** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto contiene Solifenacina succinato 5-10 mg y excipientes. **INDICACIONES:** Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Adultos: La dosis recomendada es de 5 mg de Succinato de Solifenacina una vez al día. Niños y adolescentes: VESICARE® no debe ser usado en niños. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) no deben recibir más de 5 mg una vez al día. Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4: La dosis máxima de VESICARE® deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con dosis terapéuticas de potentes inhibidores del CYP3A4. VESICARE® se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho, pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías: Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes, pacientes sometidos a hemodiálisis, pacientes con insuficiencia hepática grave, pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4. **ADVERTENCIAS.** Antes de iniciar el tratamiento con VESICARE® deben ser valoradas otras causas de micción frecuente. Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado. El máximo efecto de VESICARE® puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento. **PRECAUCIONES:** Debe usarse con precaución en pacientes con: Obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria, trastornos obstructivos gastrointestinales, riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida, insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina  $\leq 30$  ml/min.), insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bisfosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis, neuropatía autonómica. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurogénica. Interacciones farmacológicas: Inhibidores potentes del citocromo P450 3A4: ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol. Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por tanto debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. Lactancia: No se dispone de datos sobre la excreción de solifenacina en la leche materna. Debe evitarse el uso de VESICARE® durante la lactancia. Efectos sobre la capacidad de conducir maquinarias. Dado que al igual que otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa y de forma poco frecuente, somnolencia y fatiga, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. **REACCIONES ADVERSAS:** Gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, enfermedades de reflujo gastroesofágico, garganta seca, obstrucción colónica, impactación fecal. Infectológicas: infección de las vías urinarias, cistitis. Sistema Nervioso: somnolencia, disgeusia. Oftalmológicas: visión borrosa, ojos secos. Generales: cansancio, edema de las extremidades inferiores. Respiratorias: sequedad nasal. Piel y tejido subcutáneo: piel seca. Urológicas: dificultad de micción y retención urinaria. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** envases de 5 mg y 10 mg conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos. **GADOR S.A.** Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2006.

Un enfoque  
diferente para la  
Vejiga Hiperactiva

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



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

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



PRESENTACIONES  
25 / 50 mg

Por 30 comprimidos  
de liberación  
prolongada

**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  $\beta_3$  - adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol. 2013; 63 (2): 283 - 95.

(\*) Al mes de Abril 2017

Seguindo pautas internacionales, Myrbetric<sup>®</sup> se encuentra adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador (farmacovigilancia@gador.com) ó al (011) 48589000 - interno 229 - 0800-220-2273 (CARE)

ÚNICO  
en Argentina



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

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



**Referencias:** **1.** Van Kerrebroeck P, et al: Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety result from the randomized controlled NEPTUNE trial, Eur Urol, 2013 Dec;64(6):1003-12. **2.** Drake MJ et al: NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol; 2015 Feb;67(2):262-70. **3.** Prospecto Vesomni Gador S.A. Fecha de última revisión ANMAT Oct-2014

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

Seguindo pautas internacionales, Vesomni® se encuentra adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador (farmacovigilancia@gador.com) ó al (011) 48589000 - interno 229 - 0800-220-2273 (CARE)