

Colección
Trabajos Distinguidos
Urología

serie

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

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Consecuencias en la hernioplastia totalmente extraperitoneal
 Maulana Mohammed Ansari, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Circuncisión Masculina para la Prevención del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): Un Metanálisis
 Sharma S, Raison N, Ahmed K y col.
 British Journal of Urology International
 121(4):515-526, Abr 2018 6

2 - Recomendaciones de la European Association of Urology (EAU) para el Diagnóstico de la Incontinencia Urinaria y para su Tratamiento no Quirúrgico
 Nambiar A, Bosch R, Burkhard F y col.
 European Urology 73(4):596-609, Abr 2018 7

3 - Revisión Sistemática y Metanálisis Comparativo de la Eficacia de los Fármacos Antiinflamatorios no Esteroides, Opioides y Paracetamol en el Tratamiento del Cólico Renal Agudo
 Pathan S, Mitra B, Cameron P
 European Urology 73(4):583-595, Abr 2018 10

4 - Predictores de Complicaciones Infecciosas luego de la Profilaxis Dirigida en la Biopsia de Próstata
 Papagiannopoulos D, Abern M, Latchamsetty K y col.
 The Journal of Urology 199(1):155-160, Ene 2018 12

5 - Calidad de Vida Posterior a la Cistectomía Radical
 Tyson M, Barocas D
 Urologic Clinics of North America
 45(2):249-256, May 2018 13

Novedades seleccionadas

6 - Osteoporosis y Terapias contra el Cáncer de Próstata
 Kirk P, Borza T, Skolarus T y col.
 British Journal of Urology International
 121(4):558-564, Abr 2018 16

7 - Muerte por Cáncer de Próstata después de la Radioterapia y de la Prostatectomía Radical
 Robinson D, Garmo H, Stattin P y col.
 European Urology 73(4):502-511, Abr 2018 17

8 - La Vigilancia Radiológica Es una Estrategia Eficaz para el Abordaje de Lesiones Testiculares Pequeñas
 Scandura G, Verrill C, Berney D y col.
 British Journal of Urology International
 121(4):575-582, Abr 2018 20

9 - Rehabilitación Peniana después de la Prostatectomía Radical
 Jo J, Jeong S, Lee S y col.
 The Journal of Urology 199(6):1600-1606, Jun 2018 21

10 - El Tratamiento Combinado con Tamsulosina y Dosis Elevadas de Solifenacina no se Vincularía con Deterioro Cognitivo en Pacientes Añosos
 Kosilov K, Kuzina I, Loparev S
 Aging Male 21(2):121-129, Jun 2018 23

11 - Seguimiento de los Pacientes Cistectomizados
 Reddy M, Kader K
 Urologic Clinics of North America
 45(2):241-247, May 2018 24

12 - La Microdenervación Es una Alternativa Eficaz en la Resolución del Síndrome del Dolor Posterior a la Vasectomía
 Tan W, Tsambarlis P, Levine L
 British Journal of Urology International
 121(4):667-673, Abr 2018 26

Contacto directo 28

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 29



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



Vesicare®
Solifenacina 5/10 mg

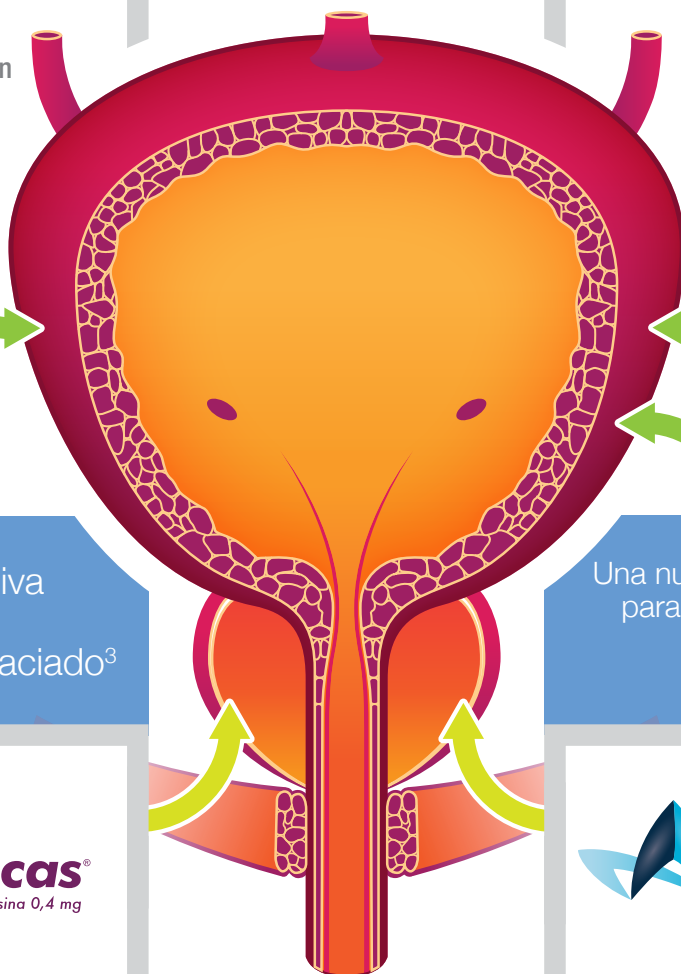
Es un antimuscarínico que inhibe la señalización en la vejiga asociada a la urgencia y a la incontinencia.¹

Dos terapias disponibles para síntomas vesicales o de almacenamiento.



Myrbetric®
mirabegron 25 / 50 mg

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



Monoterapia efectiva para síntomas prostáticos o de vaciado³



Omic Ocas®
Tamsulosina 0,4 mg

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

Una nueva terapia combinada para síntomas prostáticos o de vaciado y vesicales o de almacenamiento



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

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

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

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

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

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

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

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

Información adicional en
www.siic.salud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

Comité de expertos

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

Corresponsales

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

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

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

Fuentes científicas

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

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

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

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

A - Consecuencias en la hernioplastia totalmente extraperitoneal

Implications in total extra-peritoneal hernioplasty

Maulana Mohammed Ansari

Jawaharlal Nehru Medical College and Hospital, Aligarh Muslim University, Aligarh, India

| Acceda a este artículo en siicsalud | |
|--|---|
|  | Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR) |
|  | Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora. |

Las variaciones anatómicas constituyen una causa bien conocida de dificultades y complicaciones durante los procedimientos quirúrgicos, y están bien documentadas en relación con la cirugía habitual de la vesícula biliar. Aunque las operaciones por hernia inguinal también están entre las cirugías más frecuentes, se ha prestado escasa o nula atención a las variaciones anatómicas en las diferentes capas de la región inguinal, a pesar de varios informes, incluso algunos recientes. Estas variaciones anatómicas posiblemente llevaron a una escasa comprensión de la denominada anatomía inguinal directa, de la cual se ha dicho que es el origen de las dificultades durante la hernioplastia inguinal totalmente extraperitoneal (HTEP) laparoscópica por hernia inguinal, con una prolongada curva de aprendizaje; tal como ha sido destacado recientemente por numerosos investigadores clínicos. Por esta causa, con un especial interés por la cirugía de hernia a cielo abierto, el autor comenzó a realizar la hernioplastia inguinal laparoscópica, en especial la técnica totalmente extraperitoneal preperitoneal (TEP), con la intención de efectuar disecciones quirúrgicas lentas y observación atenta, con documentación instantánea por grabaciones en video de los principales detalles anatómicos.

Luego de contar con la autorización del comité de ética institucional, se llevó a cabo un estudio prospectivo en el Departamento de Cirugía del *Jawaharlal Nehru Medical College Hospital*, Aligarh, India, entre abril de 2011 y agosto de 2013. Se seleccionaron únicamente pacientes adultos de sexo masculino (mayores de 18 años), con riesgo anestésico de grados ASA I y II. Todos los pacientes

con hernia inguinal no complicada fueron operados por un único cirujano (el autor), luego de haber firmado un consentimiento informado por escrito. En todos los casos se utilizó una técnica estándar de TEP, con tres accesos en la línea media, tal como fuera publicado previamente.

Se practicaron 35 hernioplastias TEP sobre un total de 31 pacientes. No hubo conversiones a cirugías abiertas o transabdominales preperitoneales. En cuatro casos (11.34%) la línea arcuata en el fondo de saco de Douglas estaba ausente y se encontró la vaina posterior del recto (VPR) completamente extendida hacia abajo, hasta la sínfisis pubiana. La VPR completa fue aponeurótica en dos casos, musculoaponeurótica en uno y atenuada con pocas bandas engrosadas en otro caso. En uno de estos pacientes con hernia inguinal bilateral, la VPR se encontró completa en el lado derecho, mientras que en el lado izquierdo era incompleta, con una línea arcuata neta y bien definida. La visión endoscópica y la facilidad del procedimiento, medidos en una escala visual analógica, fueron inferiores en los pacientes con VPR completa, y el tiempo operatorio fue significativamente mayor, en comparación con los pacientes con VPR incompleta.

La hernioplastia TEP para el tratamiento de la hernia inguinal es actualmente una técnica bien reconocida, con probada eficacia, baja tasa de fracaso y dolor posoperatorio reducido. Sin embargo, el operador frecuentemente encuentra dificultades en la ejecución de la hernioplastia, sin causas o razones aparentes, casi siempre atribuidas a falta de habilidades quirúrgicas o presencia de adherencias. En contraste con la creencia general, se ha publicado que la anatomía de los tejidos preperitoneales de la región inguinal es compleja; asimismo, se sabe que las variaciones anatómicas son sumamente frecuentes en la región inguinal. Esto conduce posiblemente a una comprensión insuficiente de la anatomía inguinal con una disección quirúrgica inadecuada, que ahora se considera como la principal causa de dificultades en la ejecución de la hernioplastia TEP, con una curva de aprendizaje prolongada. Esta es la razón por la cual esta técnica no ha sido ampliamente aceptada por la fraternidad quirúrgica, como se esperaba inicialmente, a pesar de sus obvias ventajas y mejores resultados.

En 1960, Anson y colaboradores sugirieron la existencia de una hoja posterior completa de la vaina del recto. En 1991, Rizk informó la presencia de VPR completa con ausencia de la línea arcuata en el 95% de sus especímenes cadavéricos, y esta alta proporción de VPR completa fue confirmada posteriormente por Arregui, en 1997, a través de su estudio laparoscópico sobre cadáveres blandos prefijados, el primero en su clase. Algunos renombrados investigadores anatomistas han reclamado que la así llamada línea arcuata, que se enseña en las disecciones anatómicas, es principalmente una creación artificial debido a la remoción inadvertida de la mitad inferior de la VPR, y consideran que se trata simplemente de la *fascia transversalis*.

En un paciente, la variación de la VPR fue observada por el autor en los dos lados: VPR completa de un lado e incompleta del otro. Esto avala la observación de Colborn y Skandalakis, quienes luego de exhaustivas disecciones en cadáveres humanos, tanto laparoscópicas como a cielo abierto, informaron que en cerca del 30% de los especímenes la anatomía inguinal de un lado no era una imagen en espejo del otro lado. Curiosamente, Mwachaka y col., en 2010, informaron una variación de sexo en la incidencia de VPR completa (alrededor del 30% en cadáveres femeninos y solo 7% en cadáveres masculinos), un hallazgo que hasta el momento no ha sido publicado en la literatura inglesa. En este sentido, el presente estudio estuvo limitado por la ausencia de pacientes femeninas.

En presencia de VPR completa, el cirujano laparoscópico se ve sorprendido por dónde y cómo alcanzar el espacio preperitoneal necesario. En la experiencia del autor, incluso cuando la VPR se atraviesa en un lugar apropiado, que se corresponde con la presencia de la hipotética línea arcuata, aproximadamente a 1/3-1/4 de la distancia desde el ombligo hasta la sínfisis pubiana, para ingresar en el espacio preperitoneal, no solo existieron muchas de las dificultades habitualmente encontradas durante la hernioplastia TEP, en términos de espacio de trabajo muy limitado, mala visión endoscópica, mayor dificultad en el procedimiento y prolongación del tiempo operatorio, sino que también hubo mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas en términos de lesiones peritoneales, enfisema subcutáneo y seroma posoperatorio.

El presente estudio estuvo limitado por el pequeño tamaño de la muestra y la ausencia de pacientes femeninas. No obstante, los hallazgos avalan enfáticamente la opinión de Avisse y col. de continuar con la investigación anatómica permanente en la actual era laparoscópica. Asimismo, no se puede poner demasiado énfasis en que el cirujano que practica TEP debe llevar a cabo la operación en forma lenta y con una observación cuidadosa para detectar la variación de la VPR, un factor clave en las disecciones quirúrgicas óptimas para alcanzar el espacio preperitoneal y trabajar en él, con el fin de conducir la hernioplastia TEP en forma fácil y segura.

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

HTEP, hernioplastia inguinal totalmente extraperitoneal; TEP, totalmente extraperitoneal preperitoneal; VPR, vaina posterior del recto.

Cómo citar este artículo

Ansari M. Consecuencias en la hernioplastia totalmente extraperitoneal. Trabajos Distinguidos Urología 8(4):4-5, Oct 2018.

How to cite this article

Ansari M. Implications in total extra-peritoneal hernioplasty. Trabajos Distinguidos Urología 8(4):4-5, Oct 2018.

Autoevaluación del artículo

Las variaciones anatómicas constituyen una causa bien conocida de dificultades y complicaciones durante los procedimientos quirúrgicos.

¿Cuáles son las consecuencias de la presencia de hoja posterior de la vaina de los rectos completa, con ausencia de la línea arcuata, en el contexto de las hernioplastias inguinales totalmente extraperitoneales?

A, Este hallazgo complica la visión endoscópica; B, Este hallazgo dificulta el procedimiento; C, Este hallazgo se asocia con índices más altos de lesiones peritoneales; D, Este hallazgo de asocia con índices más altos de enfisema quirúrgico y seroma; E, Todos ellos.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/146999

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 - Circuncisión Masculina para la Prevención del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): Un Metanálisis

Sharma S, Raïson N, Ahmed K y colaboradores

King's College London, Londres, Reino Unido

[Male Circumcision for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Acquisition: A Meta-Analysis]

British Journal of Urology International 121(4):515-526, Abr 2018

La circuncisión masculina es una práctica frecuente en África, Asia y el Cercano Oriente por diversas razones. Se asocia con disminución del riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual.

Cerca del 30% de los hombres en el mundo están circuncidados, en particular en el norte de África, Asia y el Cercano Oriente, por motivos rituales, infecciones o heridas. Desde el siglo XIX se supone que hay una asociación entre la prevención de las enfermedades venéreas y esta práctica. A partir de 1980, se considera que la circuncisión evita la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), mediante mecanismos relacionados con la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual y la eliminación de células del sistema inmunitario, blanco del virus en la piel del prepucio.

En este metanálisis se evaluó gran cantidad de información obtenida en ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios transversales. Se apuntó a explorar la transmisión del VIH heterosexual y homosexual para analizar el efecto de la circuncisión masculina en la prevención de esta enfermedad.

Métodos

Se incluyeron estudios prospectivos y retrospectivos, ensayos controlados, de casos y controles y transversales que compararon el efecto de la circuncisión masculina contra la no circuncisión en el contagio del VIH. Se incorporaron estudios con pacientes heterosexuales y homosexuales.

Se analizaron los títulos y resúmenes de los artículos según su relevancia y se extrajeron los datos en una planilla de cálculo. Se calculó el riesgo de sesgos. La evidencia de circuncisión y la del VIH se consideraron fuertes si se informaron mediante examen clínico y análisis bioquímico, respectivamente. Toda evidencia oral se consideró débil.

El objetivo principal fue la tasa de infección por el VIH 1 y el VIH 2, y los objetivos secundarios fueron las tasas

de úlcera genital, sífilis, clamidias, gonorrea y no uso de preservativos. Se calcularon el cociente de riesgo (RR, *risk ratio*) para cada estudio junto con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y el RR agrupado mediante el modelo de efectos mixtos de Mantel-Haenszel. Se calculó la heterogeneidad clínica y metodológica mediante la prueba de *chi* al cuadrado. Se analizaron también los subgrupos para conocer la causa de la heterogeneidad.

Resultados

Se incorporaron 49 estudios que cumplieron los requisitos necesarios de calidad de 3450 estudios en total. Estos 49 estudios incorporaron una muestra agrupada de 198 125 participantes. La mayoría (34) de los trabajos fueron de cohorte prospectiva o control de casos, 9 fueron de cohorte prospectiva y 3 fueron ensayos clínicos aleatorizados, realizados en todos los continentes.

El RR agrupado para hombres homosexuales y heterosexuales fue de 0.58 (IC 95%: 0.48 a 0.70), lo que demuestra que la circuncisión produce una disminución del riesgo de contraer la infección por el VIH. Este valor fue similar para todos los tipos de estudio analizados. Treinta ensayos informaron efectos protectores, 17 estudios no tuvieron resultados concluyentes y 2 trabajos hallaron que la circuncisión aumentó el riesgo de VIH.

El RR de los estudios que incorporaron a hombres homosexuales fue de 0.8 (IC 95%: 0.69 a 0.92), mientras que el de los ensayos que incorporaron a heterosexuales fue de 0.28 (IC 95%: 0.14 a 0.59). La circuncisión protegió a los pacientes con ambas sexualidades, aunque el beneficio para los heterosexuales fue mayor (reducción del 72% contra 20%). La heterogeneidad fue significativa (*chi* al cuadrado = 1378.34, *df* = 48, *I*² = 97%); incluso se obtuvo un resultado similar.

Las muestras estudiadas en 29 artículos se consideraron representativas de la población. En 14 estudios la circuncisión se comprobó mediante el examen clínico, con lo que el riesgo de sesgo fue bajo, mientras que en 26 trabajos se determinó por el informe; en este caso, el riesgo de sesgo fue alto. En cuanto a la determinación de la infección por VIH, 40 estudios la comprobaron por ELISA o *Western blot*, con lo que el riesgo de sesgo fue bajo. Solo un autor de todos los estudios incorporados señaló un conflicto de interés.

Respecto de los objetivos secundarios, la circuncisión mostró una asociación significativa con la reducción de las úlceras genitales y el riesgo de infección por

virus herpes simple (HSV-2; RR: 0.78, IC 95%: 0.70 a 0.88 y RR: 0.86, IC 95%: 0.76 a 0.97). En cuanto a enfermedades como sífilis, gonorrea y clamidia, los resultados no fueron concluyentes sobre la reducción de riesgo (RR: 0.81, IC 95%: 0.63 a 1.05 y RR: 0.92, IC 95%: 0.80 a 1.07 y RR 1.13, IC 95%: 0.91 a 1.40, respectivamente). Además, el efecto de la circuncisión sobre el empleo de preservativos fue equívoco (RR: 0.97, IC 95%: 0.93 a 1.01). Se informó una tasa de efectos adversos relacionados con la circuncisión del 5%, en su mayoría leves y graves (53% y 45%, respectivamente).

El análisis de subgrupos demostró que hay diferencias en la eficacia preventiva de la circuncisión en los distintos países (RR África: 0.5, IC 95%: 0.40 a 0.63; RR Asia: 0.55, IC 95%: 0.38 a 0.79, RR Norteamérica: 0.84, IC 95%: 0.69 a 1.04). En relación con las preferencias sexuales, no se logró determinar si esta práctica tenía un papel protector en individuos insertivos o receptivos (RR: 0.44, IC 95%: 0.17 a 1.18 y RR: 0.83, IC 95% 0.63 a 1.09).

Los análisis de sensibilidad mostraron que los estudios estaban distribuidos de forma uniforme en cuanto a la magnitud promedio de los efectos, lo que demostró una ausencia de sesgos de publicación.

Discusión

Este metanálisis aporta datos sobre el papel preventivo frente al VIH de la circuncisión masculina. Esta práctica estuvo asociada con reducciones aproximadas del 40%, en comparación con los pacientes no circuncidados. Además, la asociación fue más fuerte en los hombres heterosexuales, con reducciones de riesgo del 72% respecto de reducciones del 20% en los homosexuales; en esta última población no hubo diferencias entre los individuos insertivos y los receptivos, probablemente debido a la pequeña cantidad de estudios que analizaron a este subgrupo.

La circuncisión, además, tuvo efectos protectores frente a otras enfermedades de transmisión sexual, como el HSV-2, aunque el efecto frente a gonorrea, clamidia y sífilis no fue concluyente; tampoco se halló una asociación entre la circuncisión y el empleo de preservativos.

La fortaleza principal de este trabajo es la gran cantidad de estudios y participantes incorporados, aunque de los 49 artículos solo 3 tenían un alto grado de calidad; la mayoría de los estudios fueron de diseño observacional. Sin embargo, al excluir estos trabajos de alta calidad el resultado sobre el RR fue similar. Otra fortaleza es que en 40 estudios el diagnóstico de VIH se realizó con las técnicas de ELISA o *Western blot*.

Respecto del autoinforme, hay información que avala el empleo de esta técnica para recabar información sobre la circuncisión.


La heterogeneidad fue significativa en todos los análisis realizados, y algunas fuentes metodológicas de variabilidad fueron el diseño de los ensayos, la evaluación del VIH y el estado de circuncisión, la recolección de la información y los rangos etarios y de prácticas sexuales.

Se ha demostrado la asociación entre la reducción del riesgo de VIH y la circuncisión masculina en estudios previos. Dos metanálisis no encontraron que el efecto protector fuera estadísticamente significativo, a diferencia de lo documentado por este trabajo. En cuanto a los hombres homosexuales, no hay una asociación concluyente.

Cabe tener en cuenta que los hombres que tienen relaciones sexuales con la herida de la circuncisión abierta se exponen a un mayor riesgo de infección. Los trabajos previos señalaron que los hombres en general tienden a abstenerse durante la curación de la herida. Por otro lado, la falsa sensación de seguridad que provoca la circuncisión puede dar lugar a comportamientos sexuales riesgosos. En este sentido, en el análisis de los datos extraídos no se encontró una relación entre la circuncisión y el no uso de los preservativos.

En algunas culturas, las creencias religiosas y las prácticas locales actúan como barrera frente a la circuncisión masculina voluntaria, como sucede en Zimbabwe y Swazilandia. Es necesario realizar una promoción de esta cirugía basada en el consejo médico.

En conclusión, los resultados de este metanálisis dan sustento a la hipótesis de que la circuncisión se asocia con reducción del riesgo de contraer VIH en hombres homosexuales y heterosexuales, con una tasa de complicaciones baja. La circuncisión masculina voluntaria podría ser una estrategia eficaz para reducir la incidencia de esta enfermedad.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/157947

2 - Recomendaciones de la *European Association of Urology (EAU)* para el Diagnóstico de la Incontinencia Urinaria y para su Tratamiento no Quirúrgico

Nambiar A, Bosch R, Burkhard F y colaboradores

Freeman Hospital, Newcastle-upon-Tyne, Reino Unido; University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos; University Hospital of Bern, Berna, Suiza

[EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence]

European Urology 73(4):596-609, Abr 2018

Los autores presentan un análisis detallado de las recomendaciones de la *European Association of Urology (EAU)* para el diagnóstico de la incontinencia urinaria y para su tratamiento no quirúrgico mediante una revisión sistemática que evalúa los niveles de evidencia de cada recomendación.

La incontinencia urinaria (IU) es un problema común que afecta significativamente la calidad de vida de quienes la padecen. Si bien se han propuesto numerosas opciones terapéuticas, los tratamientos médicos no quirúrgicos, en sus diversas modalidades, son a menudo subutilizados. Los médicos deben conocer las distintas opciones terapéuticas e indicar

tratamientos acordes con las necesidades individuales de los pacientes.

En esta publicación, se presenta un detalle de las recomendaciones de la *European Association of Urology* (EAU) para el tratamiento no quirúrgico de la IU. Estas normas han sido elaboradas por urólogos e incluyen intervenciones basadas en la evidencia y consenso de expertos para las áreas de evaluación, de diagnóstico y de tratamientos no quirúrgicos.

Métodos

La EAU elabora sus normas y recomendaciones de acuerdo con un protocolo riguroso dirigido a promover la calidad y a mantener una plena objetividad. Los métodos contenidos en este protocolo son sometidos continuamente a revisiones para que evolucionen según los mejores estándares internacionales de investigación. Cada tema de la normativa se estructura alrededor de preguntas clínicas concretas, que tienen que ver con el paciente, con la intervención analizada, con el comparador y con la variable de resultado. Estas preguntas guían la estrategia de búsqueda y la selección de los estudios relevantes, que pueden incluir revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios originales de alta calidad.

La búsqueda sistemática consideró los nuevos estudios aparecidos desde la última actualización de la normativa (2010) hasta 2016 y se realizó en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane. Se identificaron 5721 estudios en idioma inglés, que fueron analizados por 2 revisores independientes. La extracción de datos de los estudios relevantes fue realizada por un comité de expertos y las conclusiones fueron elaboradas por otro grupo de expertos, luego de arribar a un consenso para cada tema. El grado de evidencia de las recomendaciones fue considerado "fuerte" (F) o "débil" (D), de acuerdo con el sistema GRADE modificado adoptado por la EAU.

Incontinencia urinaria

Diagnóstico

Todas las pruebas diagnósticas para IU fueron evaluadas para determinar su precisión diagnóstica, reproducibilidad, confiabilidad y valor pronóstico.

El comité de expertos recomendó con firmeza recabar de manera exhaustiva los datos de la historia clínica y del examen clínico completo. Las recomendaciones incluyen: examen abdominal completo (excluir masas pélvicas y retención urinaria), examen perineal (genitales externos, examen vaginal o rectal, músculos pélvicos), examen de los dermatomas sacros y estado estrogénico en las mujeres. Los cuestionarios para ser completados por los pacientes pueden discriminar diferentes tipos de IU, mostrar cambios evolutivos y cuantificar la respuesta a los tratamientos, pero no hay evidencias de que el uso de cuestionarios mejore los resultados.

Las razones indicadas para la derivación al especialista incluyen hematuria, dolor, infecciones urinarias recurrentes, radioterapia previa de la pelvis, examen rectal digital anormal y sospecha de disfunción del vaciamiento vesical.

Los diarios miccionales o registros miccionales son confiables para medir el volumen urinario nocturno, el volumen urinario de 24 horas, la frecuencia miccional diurna y nocturna, el volumen de cada micción, la urgencia miccional y los episodios de IU. Se recomienda la realización sistemática de análisis de orina y de urocultivos, ya que la infección urinaria puede causar síntomas de incontinencia. La bacteriuria asintomática, en cambio, no causa IU y su tratamiento no alivia los síntomas de aquella.

Se observó que los pacientes con IU tienen un volumen residual posmiccional (VRP) elevado. Sin embargo, el VRP no es un factor de riesgo de IU, excepto en el caso de la incontinencia por rebosamiento en los hombres con obstrucción infravesical. Se recomienda la medición del VRP por ecografía solo en los pacientes que serán sometidos a tratamiento quirúrgico, en los que presentan IU complicada y en los que reciben fármacos que pueden alterar la motilidad vesical.

Las pruebas urodinámicas (PUD) se realizan para brindar una evaluación objetiva de los síntomas del tracto urinario inferior. Las PUD pueden predecir los resultados de un tratamiento y dan información útil para analizar las diferentes opciones terapéuticas con los pacientes. Sin embargo, deben ser interpretadas con cautela, dado que son dependientes del operador y los síntomas no siempre pueden reproducirse durante su realización. La variabilidad de las PUD (hasta el 15%) ha sido señalada por muchos investigadores como una fuente de imprecisión. La medición de la función uretral se considera de significación dudosa en la IU. Si bien las PUD pueden cambiar el abordaje terapéutico en hasta el 56% de los pacientes con IU, no hay evidencia de que mejoren los resultados finales.

El diagnóstico por imágenes en el paciente con IU ha sido recomendado para investigar alteraciones anatómicas del aparato urinario. Se utiliza también para registrar cambios anatómicos y funcionales en respuesta a un tratamiento. La radiología convencional ha sido reemplazada en gran parte por la ecografía y por la resonancia magnética (RM), si bien la utilidad clínica de los diagnósticos por imágenes en la IU no complicada no está comprobada. De acuerdo con estas recomendaciones, el diagnóstico por imágenes debería estar limitado a la investigación y a los pacientes quirúrgicos.

Tratamientos no quirúrgicos

La IU, sobre todo en el paciente de edad avanzada, puede asociarse con múltiples trastornos concurrentes, que incluyen insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, diabetes, síndrome metabólico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, depresión, trastornos del sueño, apnea del sueño y estreñimiento. Se cree que la mejoría general de estos

trastornos asociados puede disminuir los síntomas de IU, si bien el grado de evidencia de esta aseveración es bajo en los estudios revisados.

Las normativas recomiendan que los pacientes con IU y con otros problemas asociados reciban el tratamiento médico apropiado, acorde con las prácticas médicas óptimas recomendadas. También debe registrarse si la aparición de un nuevo problema clínico o la introducción de un nuevo tratamiento tienen influencia sobre la IU preexistente.

La continencia urinaria es una meta importante para los pacientes con incontinencia. Cuando el tratamiento no resuelve el problema o no es posible administrarlo por alguna razón, se pueden considerar otros métodos de contención urinaria, que incluyen pañales absorbentes, catéteres urinarios, reservorios urinarios externos, dispositivos de pinzamiento peniano y dispositivos intravaginales, entre otros. La EAU brinda material escrito a los profesionales, así como sitios de Internet con material didáctico.

Intervenciones sobre el estilo de vida

La actividad física regular favorece el fortalecimiento de la musculatura del piso pélvico y disminuye el riesgo de IU. Sin embargo, es posible que el ejercicio físico intenso pueda agravarla. Las mujeres atletas pueden experimentar incontinencia durante la actividad física intensa, pero no durante la actividad física normal. El ejercicio moderado, en cambio, se asocia con menor riesgo de incontinencia en mujeres de mediana edad y de edad avanzada.

La modificación de la ingesta de líquidos, particularmente su restricción, es una estrategia utilizada con frecuencia en el paciente incontinente para el alivio de los síntomas. Se recomienda ajustar la indicación al paciente individual mediante un diario miccional y un diario de ingesta líquida, y proveer líquidos suficientes para evitar la sensación de sed y la reducción excesiva del volumen urinario. Entre los diferentes líquidos ingeridos, se recomienda la reducción del consumo de cafeína, ya que los estudios indican que con ello disminuyen los síntomas de frecuencia y de urgencia miccional.

El sobrepeso y la obesidad han sido identificados como factores de riesgo de IU en muchos estudios epidemiológicos, en los que se observó que su prevalencia aumenta proporcionalmente con el incremento del índice de masa corporal. Se recomienda instrumentar estrategias para la reducción de peso en los adultos obesos, en especial si, además, tienen diabetes. El tabaquismo se asocia (aunque débilmente) con la IU.

Fisioterapia e intervenciones conductuales

Las intervenciones conductuales y la fisioterapia abarcan un grupo de estrategias de entrenamiento dirigidas al control de la emisión urinaria en el paciente con incontinencia. Incluyen la micción facilitada, el entrenamiento vesical, el entrenamiento muscular del piso pélvico (EMPP) y la estimulación del nervio tibial posterior.

La micción facilitada, tanto sola como asociada con otras estrategias, ha demostrado en estudios controlados que es útil para mejorar la continencia en los ancianos con deterioro cognitivo dependientes de cuidados especiales. El entrenamiento vesical fue evaluado en 3 revisiones sistemáticas recientes, que concluyeron que el método es eficaz en las mujeres incontinentes, pero que su eficacia disminuye luego de la cesación del tratamiento. El entrenamiento vesical no tiene efectos adversos y su uso en asociación con fármacos no incrementa su efectividad.

El EMPP se aplica a mujeres con IU de diversos orígenes. Los metanálisis mostraron que mejora la incontinencia (en especial la de posparto) y favorece los marcadores de calidad de vida. También demostraron que la intensidad del EMPP se correlaciona con los resultados y que no hay diferencias significativas entre el tratamiento individual y el grupal. Por otro lado, la aceptación a largo plazo del tratamiento es baja y, en las series publicadas, un alto porcentaje de pacientes requirieron cirugía. En los hombres sometidos a prostatectomía total, el EMPP no ha mostrado beneficios congruentes, aunque se observa una tendencia a acelerar el retorno de la continencia. También se lo utilizó como método preventivo de la incontinencia en el último trimestre del embarazo y en el período preparatorio de una prostatectomía. El método reduce el riesgo de incontinencia en las embarazadas y acelera la recuperación de la continencia en los pacientes prostatectomizados.

La estimulación eléctrica con electrodos de superficie se aplicó en mujeres incontinentes, con resultados inciertos. En los hombres, si bien pudo comprobarse un grado de mejoría, los efectos colaterales adversos limitaron su uso. La estimulación magnética ocasiona menores efectos colaterales, pero las técnicas de aplicación están poco estandarizadas y los resultados han sido heterogéneos.

Los estudios de estimulación del nervio tibial posterior mostraron mejorar la IU en las mujeres que no responden al tratamiento antimuscarínico o que presentan intolerancia a él. No hay datos suficientes para evaluar su eficacia en los varones.

Farmacoterapia

Antimuscarínicos. Los antimuscarínicos presentan particularidades diversas, como sus características farmacocinéticas, la afinidad por el receptor muscarínico, la solubilidad en los lípidos, la vida media y la presentación.

Esta revisión analizó 7 revisiones sistemáticas de estudios controlados sobre los antimuscarínicos. La variable principal de resultado fue la curación de la IU. Los estudios mostraron de manera coincidente la superioridad del antimuscarínico frente al placebo, aunque el tamaño del efecto fue pequeño. Se encontró una ligera superioridad de algunos antimuscarínicos individuales sobre otros y una tendencia al incremento de los efectos al aumentar la dosis, aunque con aumento de los efectos adversos. Las formulaciones de liberación inmediata ocasionan más efectos adversos

que las formulaciones de liberación prolongada. Un antimuscarínico (oxibutinina) ofrece una presentación como gel transdérmico, pero su eficacia no ha sido evaluada sistemáticamente. Los efectos indeseables más frecuentes son sequedad bucal, estreñimiento, visión borrosa, fatiga y disfunción cognitiva. Algunos antimuscarínicos de última generación (trospium, darifenacina) no cruzan la barrera hematoencefálica y no se asocian con deterioro cognitivo.

Mirabegrón. El mirabegrón es un fármaco aprobado para el tratamiento de la IU de diferentes causas. En estudios controlados fue superior al placebo para lograr la continencia. Los estudios mostraron que tiene una eficacia similar a algunos antimuscarínicos (tolterodina, solifenacina, fesoterodina) para reducir los episodios de incontinencia, en especial en los pacientes con vejiga hiperactiva. Los efectos adversos más frecuentes son hipertensión, rinitis y infecciones urinarias. El tratamiento asociado con antimuscarínicos y mirabegrón puede ser útil en los ancianos para evitar los efectos adversos del incremento de la dosis de los antimuscarínicos. La tolerancia y el cumplimiento terapéutico parecen ser mayores con el mirabegrón que con los antimuscarínicos.

Otros fármacos. La duloxetina ha sido utilizada para la IU en hombres y en mujeres. Los estudios muestran que si bien produce un porcentaje aceptable de mejoría, presenta una alta tasa de abandono del tratamiento debido a sus efectos colaterales (náuseas, vómitos, sequedad bucal, estreñimiento, insomnio, somnolencia, fatiga).

La desmopresina es útil para el tratamiento de la poliuria nocturna y ha sido probada en la IU, pero sin resultados firmes. La desmopresina conlleva el riesgo de hiponatremia, sobre todo en los ancianos.

Los estrógenos vaginales, indicados para el tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas, pueden aliviar los síntomas de IU, aunque el tamaño del efecto es pequeño. No se ha asociado el uso de estrógenos vaginales con aumento del riesgo de tromboembolia o de cáncer, ni se han informado efectos adversos.

Conclusiones

La IU es un trastorno frecuente que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. Las causas del trastorno son múltiples, por lo que la evaluación diagnóstica inicial es importante para indicar el tratamiento apropiado y para identificar a los pacientes que requieren la derivación al especialista. Estas recomendaciones de un grupo de expertos proveen un resumen de los tratamientos disponibles, con su nivel de evidencia correspondiente.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157953

3 - Revisión Sistemática y Metanálisis Comparativo de la Eficacia de los Fármacos Antiinflamatorios no Esteroides, Opioides y Paracetamol en el Tratamiento del Cólico Renal Agudo

Pathan S, Mitra B, Cameron P

Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar; Monash University, Melbourne, Australia

[A Systemic Review and Meta-Analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic]

European Urology 73(4):583-595, Abr 2018


En el control de los cólicos renales, los antiinflamatorios no esteroides son eficaces en disminuir el dolor por intervalos de mayor duración, lo que se traduce en un menor requerimiento de tratamiento de rescate, en comparación con lo observado en los pacientes medicados con paracetamol u opioides, y su uso presenta una incidencia de vómitos inferior respecto de estos últimos.

Como terapia de primera línea, el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) en el control del dolor abdominal agudo que caracteriza al cólico renal ha demostrado su eficacia en diversos estudios. Estos fármacos producen analgesia mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas pero, a diferencia de los opioides que suelen prescribirse por su capacidad para contrarrestar el dolor y la posibilidad de dosificación personalizada en respuesta a su intensidad, los AINE pueden provocar efectos secundarios significativos que afectan el tracto digestivo (hemorragia gastrointestinal) y el riñón (insuficiencia renal). De la evaluación de los resultados de los ensayos clínicos sobre el tratamiento del cólico renal, no es posible determinar un criterio consensuado que establezca el analgésico (opioides o AINE) que presenta mayor eficacia con un mejor perfil de seguridad. Si bien ciertos estudios proponen la equivalencia o superioridad terapéutica del paracetamol respecto de los opioides, es fundamental contrastar las observaciones efectuadas si se considera la necesidad de controlar, en forma adecuada, el dolor en los pacientes con cólico renal provocado por la presencia de cálculos renales (incidencia del 0.1% al 18.5%), que se repiten con intervalos de 5 a 10 años en el 50% de los pacientes).

El objetivo del presente trabajo fue comparar, en el tratamiento del cólico renal, la eficacia y la seguridad de los AINE respecto de los opioides y el paracetamol.

Métodos

A partir de diversas bases de datos y plataformas (Cochrane database, Cochrane Renal Group, Medline, Embase, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform y Google Scholar) se extrajo la información de 36 ensayos controlados y aleatorizados que evaluaron la eficacia y la seguridad de los AINE respecto de los opioides o del paracetamol en el control del dolor en individuos con cólicos renales (n total = 4887). Los ensayos seleccionados no evaluaron a pacientes con cólicos biliares y sus resultados fueron significativos en la comparación de

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

la capacidad analgésica del AINE respecto del opioide elegido o del paracetamol, en diferentes dosis y vías de administración. En la población analizada, se determinó la disminución del dolor luego de 30 minutos de la administración del analgésico mediante la evaluación del cambio en la intensidad del dolor expresada en la escala de calificación numérica, NRS-1 (puntaje máximo 10 puntos) y la escala visual analógica (valor máximo: 10 cm o 100 mm), y el porcentaje de pacientes que presentaban una reducción del dolor $\geq 50\%$ o en los que el analgésico había erradicado el dolor. Asimismo, se determinaron los efectos adversos provocados por los distintos tratamientos, de característica grave: hemorragia gastrointestinal, anafilaxia, complicaciones derivadas de la inyección intramuscular y requerimiento de diálisis, o aguda: hipotensión, mareos, sarpullido alérgico, dificultad respiratoria y vómitos (en el caso particular de este síntoma, se establecieron las tasas de tratamientos dispensados en su control).

En el análisis estadístico, se utilizaron el modelo de efectos aleatorios, el método del inverso de la varianza (intervalo de confianza [IC] del 95% [significación estadística, $p < 0.05$]), el método de Mantel-Haenszel (el tamaño del efecto se expresó mediante los *risk ratios* (RR) [IC 95%]) y se evaluó la heterogeneidad estadística (I^2) de los estudios valorados (en caso de significación estadística, $I^2 \geq 50\%$ o $p < 0.1$, se aplicó el intervalo de predicción (IP) del 95% para establecer el efecto real respecto del estimado).

Resultados

Si bien la evaluación comparativa de los resultados de 11 ensayos clínicos ($n = 1985$ individuos) establece mayor eficacia de los AINE en reducir el dolor luego de 30 minutos de su administración, respecto de los puntajes iniciales al considerar este parámetro en un rango de 1 a 100 puntos (promedio de disminución = 5.58: 10.22 a 0.95; $p = 0.01$), la valoración de estas observaciones mediante el IP determinó la equivalencia en la capacidad analgésica de ambas terapias (promedio de disminución = 5.58: 18.49 a 9.07). Dicho análisis debió efectuarse luego de determinar que la heterogeneidad entre los ensayos fue significativa ($I^2 = 81\%$; $p \leq 0.001$) y no se debió al tipo de opioide o AINE utilizado, la vía de administración, la calidad del estudio, la estimación de la varianza o las escalas aplicadas.

La capacidad analgésica comparativa de los AINE y los opioides en erradicar el dolor ($n = 943$ individuos [13 estudios; $I^2 = 49\%$]) o el porcentaje de pacientes bajo estas terapias que experimentaron una reducción de su intensidad $\geq 50\%$ ($n = 1805$ individuos [4 estudios; $I^2 = 82\%$]) luego del intervalo de 30 minutos, no presentó diferencia estadística (en forma respectiva: RR = 0.96: 0.82- 1.11; $p = 0.57$ y RR = 0.76: 0.47- 1.22; $p = 0.26$).

La utilización de otros fármacos para el control del dolor en la terapia de rescate, administrados por vía intravenosa, fue menos frecuente en el tratamiento con AINE respecto del uso de opioides. Dichas valoraciones provinieron del análisis de 7 ensayos ($n = 541$ individuos) mediante los cuales se demostró que el número promedio de pacientes requeridos para

poner de manifiesto la eficacia superior de los AINE al considerar las tasas de terapias de rescate dispensadas fue de 11 (6-75).

A diferencia del análisis mencionado, la evaluación de 17 ensayos clínicos que presentaban significación estadística en su heterogeneidad ($I^2 = 52\%$; $p = 0.009$), no solo respecto de la vía de administración de los analgésicos, sino también del analgésico elegido y la dosis utilizada en la terapia de rescate y el intervalo de registro de los resultados, determinó tasas de utilización del tratamiento de rescate más bajas en los pacientes que recibieron AINE que en los que usaron opioides (RR = 0.73: 0.57 a 0.94; $p = 0.01$).

Si bien los efectos adversos presentaron mayor incidencia en los pacientes tratados con opioides que en los que utilizaron AINE (RR = 0.53: 0.4 a 0.69; $p < 0.001$), al determinar el IP debido a la presencia de heterogeneidad de significación estadística ($I^2 = 59\%$; $p < 0.001$) en los ensayos clínicos evaluados (23 estudios [$n = 2703$ individuos]), no fue posible establecer que los AINE exhibieran un mejor perfil de seguridad (RR = 0.53: 0.22 a 1.26). No obstante, al valorar los ensayos clínicos en los que los fármacos se administraban por vía intramuscular, con resultados equivalentes (5 estudios [$n = 531$ individuos]), el uso de opioides provocaba vómitos con mayor frecuencia que los AINE, diferencia que se evidenció en el tratamiento de un promedio de 5 pacientes (4 a 8).

A pesar de la heterogeneidad ($I^2 = 54\%$; $p = 0.009$) entre los ensayos valorados (14 estudios [$n = 2300$ individuos]), la incidencia de vómitos fue inferior en la población que usó AINE (RR = 0.41: 0.24 a 0.70; $p < 0.009$). En el conjunto de ensayos clínicos, no se registraron efectos adversos graves provocados por los AINE ni por los opioides.

Con respecto a la capacidad analgésica comparativa de los AINE y el paracetamol, los primeros permitieron menor utilización de la terapia de rescate (RR = 0.56: 0.42 a 0.74; $p < 0.001$) en el tratamiento de un número promedio de 11 pacientes (8 a 21), al considerar las observaciones efectuadas en 2 ensayos clínicos ($n = 1145$ individuos; $I^2 = 0\%$). Sin embargo, la capacidad de los analgésicos para reducir el dolor luego del intervalo de 30 minutos de su administración, en una escala de 0 a 100 puntos, respecto de los valores iniciales, fue equivalente (promedio de disminución = 5.67 [17.52 a 6.18]; $p = 0.38$), en el contexto de una heterogeneidad significativa ($I^2 = 89\%$; $p \leq 0.001$) de los ensayos evaluados (4 estudios [$n = 1325$ individuos]).

Los AINE y el paracetamol no presentaron perfiles de seguridad diferenciales respecto de los efectos secundarios (RR = 1.10: 0.47 a 2.58; $p = 0.82$, observados en 4 estudios ($n = 1325$; $I^2 = 0\%$), lo que se evidenció, asimismo, en la incidencia de vómitos (RR = 0.54: 0.15 a 2; $p = 0.36$, registrada en 2 estudios [$n = 1195$ individuos; $I^2 = 0\%$]).

Discusión

De acuerdo con los metanálisis efectuados, los AINE, los opioides y el paracetamol fueron eficaces en disminuir el dolor en los pacientes con cólicos renales.

Si bien esas observaciones concuerdan con los estudios previos, no fue posible demostrar mayor capacidad analgésica de los AINE respecto de los opioides y el paracetamol al determinar la intensidad del dolor luego de 30 minutos de su administración.

La diferencia entre los analgésicos en el control del dolor se puso de manifiesto en la menor frecuencia de aplicación del tratamiento de rescate en los pacientes que usaron AINE, en comparación con los tratados con opioides o paracetamol.

El perfil de seguridad de los analgésicos evaluados fue similar, a excepción de la incidencia de vómitos, que fue menor en la población que utilizó AINE que en el grupo tratado con opioides.

Conclusión

En el control de los cólicos renales, el perfil de seguridad y la eficacia analgésica de los AINE respecto de la menor utilización de tratamientos de rescate, en comparación con los opioides y el paracetamol, determinan que estos fármacos sean la terapia recomendada en la práctica médica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/157957

4 - Predictores de Complicaciones Infecciosas luego de la Profilaxis Dirigida en la Biopsia de Próstata

Papagiannopoulos D, Abern M, Latchamsetty K y colaboradores

Rush University Medical Center; University of Illinois at Chicago, Chicago, EE.UU.

[Predictors of Infectious Complications after Targeted Prophylaxis for Prostate Needle Biopsy]

The Journal of Urology 199(1):155-160, Ene 2018

La presencia de patógenos resistentes a las fluoroquinolonas es un factor relacionado con la aparición de complicaciones infecciosas luego de una biopsia prostática con aguja.

Con el incremento de la incidencia de infecciones e internaciones luego de la realización de biopsias prostáticas transrectales efectuadas con aguja y dirigidas por ecografía (BTE), también aumentó la preocupación por la seguridad de los pacientes y los costos generados en el sistema de salud. Así, los autores postulan que la inoculación directa de bacterias presentes en el recto y dentro de la próstata, en los vasos sanguíneos o en el tracto urinario es uno de los mecanismos que contribuye a la fisiopatología de estas infecciones.

Las normas de buena práctica de 2008 de la *American Urologic Association* recomiendan el empleo de fluoroquinolonas (FQ) como profilaxis, administradas

24 horas antes del procedimiento, aunque en la última década han surgido patógenos resistentes a esta clase de antimicrobianos en diversos procesos infecciosos.

En este trabajo, los autores decidieron aportar datos sobre la incidencia de complicaciones infecciosas luego de la BTE en un grupo de 28 clínicas especializadas, localizadas en el área metropolitana de Chicago, EE.UU. Para ello, emplearon los resultados de los cultivos de hisopados rectales, como guía para la profilaxis antibiótica dirigida antes de la biopsia. También, analizaron los factores de predicción de las complicaciones infecciosas con esta estrategia.

Materiales y métodos


Se efectuó una revisión retrospectiva de 7186 pacientes consecutivos que fueron evaluados por sospecha de cáncer prostático o por cáncer conocido entre enero de 2013 y diciembre de 2014; 1972 fueron excluidos. El análisis final se basó en la información aportada por 5214 pacientes. Aproximadamente una semana antes de la biopsia programada se obtuvieron hisopados rectales, que se insertaron a 3 cm del ano. Los especímenes obtenidos se incubaron y se efectuaron pruebas de sensibilidad a la ciprofloxacina. En el caso de observarse crecimiento de bacterias resistentes a este antibiótico, se realizaron pruebas de sensibilidad a otros antimicrobianos. Cincuenta y dos urólogos efectuaron las biopsias y cada uno determinó la profilaxis antibiótica a utilizar. A los fines del estudio se consideraron tres grupos de infecciones: orquitis, infección del tracto urinario y sepsis, detectadas en la primera visita en el consultorio, durante el seguimiento o por internación debida a infección, dentro de los 30 días de realizada la BTE.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado y para las variables categóricas, la exacta de Fisher. El umbral para la inclusión de factores univariados fue de $p = 0.25$. Los datos se analizaron con el programa R, versión 2.14.2.

Resultados

En 1106 hisopados rectales (21.2%) se detectaron gérmenes resistentes a las FQ y 1088 pacientes (98.4%) recibieron profilaxis antibiótica apropiada y dirigida. En el total de las biopsias incluidas en el trabajo se documentaron 56 complicaciones infecciosas (1.1%): 8 orquitis, 24 infecciones del tracto urinario y 24 sepsis. En 43 casos, la flora microbiana presente en el recto fue resistente a las FQ; en los 13 restantes, las bacterias fueron sensibles a este antibiótico. Treinta y una de las complicaciones requirieron internación.

Según el análisis estadístico, la raza no caucásica y la presencia de cultivos de hisopados rectales con antibiogramas resistentes a las FQ resultaron predictores de infección ($p < 0.05$). Otros factores, como la edad, el antecedente de diabetes mellitus y el número de biopsias efectuadas con anterioridad, no alcanzaron poder estadístico suficiente ($p > 0.05$), mientras que, de acuerdo con el análisis multivariado final, los factores predictores independientes de infección fueron la presencia de flora rectal resistente a las FQ (*odds*

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

ratio [OR]: 9.98; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3.79 a 26.3) y el número de muestras obtenidas durante el procedimiento (OR: 1.28; IC 95%: 1.04 a 1.54).

Discusión y conclusión

La incidencia general de infecciones y sepsis en el grupo de clínicas que formaron parte del estudio fue baja, de 1.1% y 0.46%, respectivamente. Los autores señalan que, de acuerdo con los análisis estadísticos efectuados, los pacientes con flora rectal resistente a las FQ tuvieron una probabilidad 9.98 mayor de contraer una infección posterior al procedimiento, a pesar del ajuste de la profilaxis antibiótica.

En estudios previos se afirmó que los microorganismos resistentes a las FQ son los responsables del incremento en la incidencia de infecciones. Por ejemplo, un estudio publicado en 2012 investigó estas infecciones en pacientes sometidos a biopsia prostática con aguja entre 2002 y 2011; se halló que, entre 2010 y 2011, la tasa de infecciones se incrementó en comparación con el período comprendido entre 2002 y 2009, con una incidencia de 2.5 y 0.7 por cada 100 biopsias realizadas, respectivamente, lo que reflejó el aumento de microorganismos resistentes a las FQ aislados de urocultivos y hemocultivos en episodios de infección.

En 2014, un trabajo basado en 2673 sujetos en quienes se efectuó una BTE detectó que los cultivos con patógenos resistentes a las FQ incrementaron el riesgo de infección (OR: 3.98), aunque en este estudio, comentan los autores, los resultados de los cultivos rectales no dirigieron la profilaxis a administrar. A pesar del modelo dirigido de profilaxis que se empleó en el presente estudio, añaden los autores, las probabilidades de infección fueron significativamente más elevadas.

Otro ensayo previó analizó los patrones de resistencia de los aislamientos de *Escherichia coli* en pacientes con bacteriemia y detectó una mayor probabilidad de que las infecciones posteriores a una BTE fueran resistentes a ciprofloxacina, gentamicina y trimetoprima-sulfametoxazol, en comparación con otras fuentes de bacteriemia. Así, se destacó que este pico de infecciones luego del procedimiento podría estar relacionado con una cepa altamente virulenta y resistente de esta bacteria, conocida como *E. coli* resistente a las FQ, con tipo de secuencia 131.

Si bien en algunos trabajos se sugirió que las minorías raciales parecen estar expuestas a mayor riesgo de infección luego de una BTE, este dato no pudo confirmarse en el presente trabajo. El análisis estadístico final se efectuó con control de variables de confusión y, según consideran los autores, el potencial de riesgo en estos casos podría estar relacionado con mayor prevalencia de bacterias resistentes a las FQ presentes en el recto.

Como limitaciones del estudio, los autores mencionan su diseño retrospectivo y que cada uno de los urólogos determinó tanto el antimicrobiano elegido para la profilaxis como la duración y otras prácticas habituales, lo que pudo representar factores de confusión.

Los autores concluyen que, sobre la base de los hallazgos observados en el estudio, la etnia no caucásica, la presencia de gérmenes resistentes a las FQ y el número de muestras obtenidas durante la realización de las biopsias prostáticas fueron factores que se relacionaron con mayor probabilidad de infecciones, en tanto que los hisopados rectales parecen ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar estas complicaciones. Ante estos casos, añaden, se deben emplear otras técnicas o estrategias para disminuir el riesgo posterior al procedimiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/157955

5 - Calidad de Vida Posterior a la Cistectomía Radical

Tyson M, Barocas D

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[Quality of Life after Radical Cystectomy]

Urologic Clinics of North America 45(2):249-256, May 2018

En general, no se observan diferencias significativas de calidad de vida según el tipo de derivación efectuada luego de la cistectomía radical en pacientes con cáncer de vejiga. No obstante, la neovejiga podría brindar ciertas ventajas. Es necesario contar con más información al respecto.

De acuerdo con lo estimado en Estados Unidos, el cáncer de vejiga tiene una incidencia anual de 11.6 casos cada 100 000 personas. En presencia de invasión muscular, el tratamiento estándar es la quimioterapia neoadyuvante, seguida por la cistectomía radical. La reconstrucción del tracto urinario puede realizarse mediante diferentes estrategias, como la derivación urinaria incontinente, la derivación cutánea continente y la neovejiga ortotópica. Dichas estrategias tienen beneficios a corto plazo, aunque a largo plazo se observa la afectación de la función sexual y urinaria, de la salud emocional y social, de la independencia y del bienestar psicosocial. Esto indica la importancia de evaluar las consecuencias de cada opción. Desafortunadamente, no se cuenta con estudios suficientes acerca del efecto del tratamiento del cáncer de vejiga sobre la calidad de vida de los pacientes.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los instrumentos empleados con mayor frecuencia para conocer la calidad de vida de los pacientes con cáncer de vejiga. En segundo lugar, se evaluó el efecto de la cistectomía y de la derivación urinaria sobre la calidad de vida y el funcionamiento sexual, urinario e intestinal, entre otros.

Instrumentos de evaluación disponibles

La calidad de vida refleja la satisfacción de un individuo con su vida en una determinada circunstancia de salud. En general, es evaluada mediante la información aportada por los pacientes

ante la aplicación de instrumentos o cuestionarios estandarizados. La evaluación longitudinal de la calidad de vida es importante a la hora de comparar diferentes tratamientos o decidir la conducta terapéutica. La evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de vejiga puede ser general, específica para pacientes oncológicos o específica para pacientes con dicho tipo de carcinoma.

La evaluación de la calidad de vida en general de los pacientes con cáncer puede realizarse mediante diferentes instrumentos. El más utilizado es el *RAND Medical Outcomes Study 36-Item Health Survey* (SF-36), que incluye 36 preguntas destinadas a evaluar el funcionamiento físico y emocional, la vitalidad, el dolor y la salud percibida y mental. Si bien este cuestionario no es específico para evaluar pacientes oncológicos, su uso es frecuente.

En la actualidad se cuenta con instrumentos específicos para la evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer como el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) y el cuestionario *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G). No obstante, dichas herramientas no son específicas para la evaluación de los pacientes con cáncer de vejiga. En este sentido, se cuenta con instrumentos más específicos que permiten evaluar la calidad de vida relacionada con la disfunción urinaria, intestinal y sexual y la imagen corporal.

Las herramientas para la evaluación específica de los pacientes con cáncer de vejiga pueden dividirse según su neutralidad con respecto al tratamiento. Por ejemplo, el *Bladder Cancer Index* (BCI) y el cuestionario *FACT-bladder cancer* (FACT-BI) son inespecíficos en cuanto al tratamiento, en tanto que herramientas como el *FACT Vanderbilt Cystectomy Index* (FACT-VCI) y el EORTC-QLQ-BLM30 son específicos para la evaluación de los pacientes que fueron tratados mediante cistectomía con derivación urinaria. De todos modos, dichos instrumentos deben aplicarse junto con otros más generales con el fin de recabar información completa sobre la calidad de vida y el estado de salud.

El *EORTC-QLQ-Bladder cancer Muscle Invasive* (EORTC-QLQ-BLM30) fue diseñado específicamente para la evaluación de los pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular. Su aplicación permite valorar aspectos relacionados con el funcionamiento físico, emocional, cognitivo y social. Asimismo, esta escala es útil para evaluar síntomas como la fatiga, las náuseas, los vómitos, la disminución del apetito y la constipación. El módulo QLQ-BLM30 incluye escalas para la evaluación de los síntomas urinarios, de los problemas relacionados con la urostomía y de otros aspectos como la hemorragia abdominal, la imagen corporal, las expectativas y la función sexual.

El cuestionario FACT-VCI incluye 17 ítems y se utiliza para la evaluación de los pacientes que son tratados mediante cistectomía y derivación urinaria. Permite valorar los síntomas urinarios, intestinales y sexuales y se aplica junto con el FACT-G. En la actualidad, la

herramienta se encuentra validada para ser aplicada luego de la cistectomía y resulta útil para conocer la calidad de vida según la realización de una neovejiga ortotópica o una derivación urinaria con conducto ileal. No obstante, no resulta útil para analizar la calidad de vida según el tipo de derivación realizada.

El cuestionario FACT-BI fue diseñado con el fin de evaluar a los pacientes con cáncer de vejiga que presentan reciben diferentes tipos de evolución y tratamiento. Permite evaluar el funcionamiento físico, familiar y emocional correspondientes al cuestionario FACT-G, así como aspectos específicos asociados con la enfermedad. En este último caso, se incluyen la función urinaria, sexual e intestinal. La aplicación de este cuestionario permite comparar a los pacientes con carcinoma de vejiga con invasión muscular frente a aquellos sin dicha evolución. Es decir, el instrumento es neutral con respecto al tratamiento aplicado, a diferencia de otros instrumentos como el FACT-VCI y el QLQ-BLM30, diseñados con el fin de evaluar a los pacientes con carcinoma invasivo. De todos modos, los instrumentos neutrales con respecto al tratamiento son útiles para comparar diferentes intervenciones.

El BCI fue diseñado para evaluar la calidad de vida de los pacientes mediante pruebas psicométricas estandarizadas, sin importar el cuadro clínico y el tratamiento administrado. Puede aplicarse a los pacientes que cursan todos los estadios del cáncer de vejiga. Incluye 3 dominios correspondientes a la función sexual, intestinal y urinaria. Permite evaluar cuestiones específicas vinculadas con el conducto ileal. No obstante, no es útil para evaluar la calidad de vida en general. Existen instrumentos específicos para la valoración de la calidad de vida relacionada con la función sexual luego de la cistectomía en pacientes de sexo masculino, denominados *International Index of Erectile Function* (IIEF) y *Sexual Health Inventory for Men* (SHIM). En cuanto a las mujeres, la herramienta más utilizada para evaluar la función sexual luego de la cistectomía es el *Female Sexual Function Index* (FSFI).

Calidad de vida en general y relacionada con aspectos específicos de la enfermedad

De acuerdo con los resultados de los estudios disponibles, la calidad de vida de los pacientes con cáncer de vejiga que requieren cistectomía no difiere según el tipo de derivación efectuada. No obstante, existen cuestiones metodológicas que disminuyen la fiabilidad de dichos hallazgos. Según lo observado en el estudio al respecto de mayor magnitud efectuado hasta el momento, la aplicación del EORTC-QLQ-C30 indicó que la cistectomía tiene consecuencias negativas sobre el funcionamiento, el apetito y la fatiga. En cuanto al tipo de derivación, los pacientes con neovejiga presentaron más inconvenientes vinculados con el funcionamiento social y económico y mayor frecuencia de diarrea, en comparación con los sujetos con conducto ileal, quienes informaron un nivel superior de constipación. No obstante, la neovejiga no se asoció con aumento de la frecuencia de trastornos del sueño. Dichos trastornos fueron más

prominentes entre los pacientes mayores de 70 años con conducto ileal. La diferencia observada según el tipo de derivación urinaria no resultó significativa desde el punto de vista clínico.

Según los resultados de otro estudio sobre el efecto de la cistectomía en términos de calidad de vida en general, evaluados mediante el cuestionario FACT-BI, no existirían diferencias entre los pacientes tratados mediante dicho abordaje y aquellos que no los requieren debido a que no presentan un carcinoma invasivo. Este resultado coincide con lo informado al comparar a los pacientes con conducto ileal de aquellos con derivación continente, aunque existen limitaciones que disminuyen la fiabilidad de los hallazgos. En general, puede indicarse que los pacientes con neovejiga tienen un estado de salud algo superior, acompañado por mejor funcionamiento físico, aunque presentan una frecuencia elevada de diarrea. Según los resultados de estudios realizados durante los últimos 5 años, la neovejiga brinda ventajas en términos de calidad de vida en pacientes con cáncer de vejiga que requieren cistectomía.

Función sexual y cistectomía

Es sabido que, por diferentes motivos, la cistectomía afecta la función sexual en hasta el 80% de los casos. Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con información fidedigna al respecto. Puede indicarse que los pacientes con neovejiga presentan una función sexual más satisfactoria en comparación con los individuos con conducto ileal. Más aún, se informó una mejoría de la función sexual en pacientes con neovejiga, a diferencia de los pacientes con conducto ileal, quienes presentaron un empeoramiento a medida que transcurrió el tiempo, aunque existen cuestiones metodológicas que impiden la obtención de resultados concluyentes. Las técnicas de cistectomía con preservación nerviosa se asociaron con una mejoría de la función sexual, aunque al analizar los resultados deben considerarse la edad y la función sexual previa a la cistectomía.

Con respecto a la función sexual de la mujer con cáncer de vejiga invasivo, la cistectomía generalmente se asocia con la remoción o el daño de los paquetes neurovasculares ubicados en las paredes vaginales. Otra consecuencia de la cistectomía es la disminución de la vascularización del clítoris asociada con la remoción de la uretra distal, así como la remoción de la pared vaginal anterior, con el consiguiente estrechamiento. Esto conlleva una disminución significativa de la función sexual. La derivación ileal tendría un efecto más negativo sobre la función sexual, en comparación con otras técnicas. Con el fin de preservar la función sexual en mujeres que requieren cistectomía, se propusieron modificaciones de las técnicas empleadas habitualmente, como la ausencia de resección de la uretra distal y la consiguiente preservación de la neurovasculatura del clítoris. Además, en los casos posibles, puede preservarse la pared vaginal anterior o efectuarse una reconstrucción vaginal tubular, entre otras estrategias. De todos modos, es necesario contar

con estudios sobre la evolución oncológica de las pacientes que reciben este tipo de intervención.

Conclusión

Hasta el momento no se cuenta con información concluyente sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer de vejiga que son tratados mediante cistectomía. La creación de instrumentos de evaluación validados permitirá realizar estudios prospectivos y longitudinales de calidad adecuada con el fin de obtener más información.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157959



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

6 - Osteoporosis y Terapias contra el Cáncer de Próstata

Kirk P, Borza T, Skolarus T y colaboradores

British Journal of Urology International 121(4):558-564, Abr 2018

El cáncer de próstata es una de las neoplasias malignas más frecuentes en varones, y la terapia de privación de andrógenos (TPA) es uno de los pilares de su tratamiento. Sin embargo, suele estar asociado con eventos adversos significativos relacionados con hipogonadismo, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y disminución de la salud ósea.

Respecto de este último evento adverso se ha observado que la TPA reduce significativamente la densidad mineral ósea y, por lo tanto, aumenta el riesgo de fracturas. Por esta razón, las guías clínicas empleadas en la actualidad recomiendan evaluar la osteoporosis al momento de iniciar este tipo de tratamiento para facilitar la estratificación del riesgo y la intervención farmacológica temprana en los pacientes que la requieran. A tal fin se recomienda la ejecución de escaneos densitométricos al momento de comenzar la administración de drogas antagonistas de la testosterona, con seguimiento periódico. Sin embargo, factores de riesgo como el tabaquismo, el alcoholismo y la baja ingesta de vitamina D hacen que este riesgo permanezca.

Respecto de los ancianos estadounidenses, se ha observado que las tasas de mortalidad aumentan después de sufrir fracturas, lo que vuelve imprescindible el análisis de la densidad ósea (ADO) y el tratamiento de la osteoporosis.

El objetivo de este ensayo es caracterizar el empleo de ADO y los resultados en una cohorte nacional de adultos mayores estadounidenses con cáncer de próstata tratados con TPA, con el fin de caracterizar objetivos relacionados con la salud musculoesquelética, como la osteoporosis, su tratamiento farmacológico y el riesgo de fracturas. Este estudio contribuirá al conocimiento de la carga de la enfermedad ósea entre pacientes con alto riesgo y las posibilidades de mejora del abordaje de la enfermedad.

Se empleó un registro de pacientes mayores para identificar individuos con diagnóstico de cáncer de próstata confirmado por histopatología que fueran tratados con TPA, definida como castración química con agentes agonistas de la gonadotropina o intervenidos con orquiectomía. Cerca del 99% de los pacientes fueron intervenidos farmacológicamente: 93% recibieron goserelina, 4% leuprolide y 3% recibieron otro tipo de agentes. Se excluyeron los individuos con otro tipo de neoplasias, muerte dentro de los 30 días de

diagnóstico o diagnóstico *post mortem*. Se extrajeron los datos relacionados con datos clínicos, bioquímicos, farmacéuticos y de imágenes con un seguimiento durante 2014 sobre una cohorte de 17 017 pacientes.

El objetivo principal fue la ADO a nivel de paciente, ya sea como absorciometría de rayos X de energía dual o por tomografía computarizada dentro de los 18 meses de diagnosticado el cáncer de próstata. Los objetivos secundarios fueron las mediciones de salud ósea y fracturas posteriores al comienzo de la TPA. Se evaluaron, además, las prescripciones de farmacia de drogas antiosteoporóticas, calcio y vitamina D.

Se empleó estadística descriptiva para evaluar las diferencias entre las características demográficas, patológicas y del tratamiento entre los pacientes con cáncer tratados con TPA que fueron evaluados con ADO respecto de aquellos que no fueron evaluados, y también se realizaron modelos de regresión múltiple para estudiar la asociación de ADO con los objetivos secundarios. Se estableció la significancia estadística en $p < 0.05$.

Entre los 17 017 individuos que recibieron TPA solo 2502 (15%) fueron evaluados con ADO. Estos pacientes eran de mayor edad y con mayor riesgo de enfermedad, en comparación con los que no fueron evaluados ($p < 0.001$ en ambos casos). Las tasas de combinación de TPA con radioterapia fueron ligeramente mayores ($p < 0.001$), y las tasas de análisis aumentaron a lo largo de los años del período del estudio.

Los resultados relacionados con la salud ósea demuestran que los individuos que recibieron ADO tuvieron más probabilidades de tener un diagnóstico y tratamiento para osteoporosis y de sufrir fracturas ($p < 0.001$ en todos los casos). De hecho, las tasas de diagnóstico para osteoporosis y fracturas aumentaron 10 y 3 veces, respectivamente, después del ADO, las tasas de empleo de bisfosfonatos aumentaron 10 veces y el empleo de vitamina D llegó a superar el doble.

Al realizar un ajuste de acuerdo con las características del paciente y la enfermedad, el ADO continuó asociándose con el diagnóstico (*odds ratio* ajustado [aOR] 6.21, intervalo de confianza (IC) del 95%: 5.40 a 7.15) y el tratamiento de la osteoporosis (aOR 6.47, IC 95%: 5.66 a 7.39). También aumentó el riesgo de fracturas (aOR 1.29, IC 95%: 1.08 a 1.53).

La continuación de la TPA por dos años también estuvo vinculada acon el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis (aOR 1.47, IC 95%: 1.28 a 1.69 y aOR 1.86 IC 95%: 1.71 a 2.03), así como al riesgo de fracturas (aOR 1.21, IC 95%: 1.06 a 1.40).

Este estudio ha demostrado que alrededor de un paciente con cáncer de próstata cada 7 que se encuentre recibiendo TPA fue evaluado con ADO dentro de los 3 años de iniciada la castración química. Sin embargo, para el fin de este estudio, esta proporción aumentó a un paciente cada 5. El ADO estuvo asociado con aumentos pronunciados en el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, lo que sugiere una

carga significativa de la enfermedad ósea en hombres no tratados. Si bien podría haber existido un sesgo de selección, es muy poco probable que cerca del 90% de los hombres que no recibieron ADO tuvieran bajo riesgo de osteoporosis y fracturas. Se halló que el ADO y la duración prolongada de la TPA eran factores predictivos independientes de osteoporosis y diagnóstico de fracturas, lo que vuelve imperativo continuar realizando esfuerzos para aumentar la examinación de la salud ósea y el tratamiento de la osteoporosis en esta población de alto riesgo.

Los hallazgos informados respecto de las bajas tasas de ADO son congruentes con los comunicados por estudios previos, lo que sugiere que existe un déficit en el tratamiento de estos pacientes. Si bien investigaciones previas tenían la limitación de emplear muestras pequeñas y limitadas a lugares específicos, esta cohorte es de un tamaño mucho mayor y tiene alcance nacional, con lo que resulta mucho más representativa de la práctica clínica habitual.

Las tasas de osteoporosis y fracturas documentadas en este trabajo resaltan la importancia de la salud ósea óptima entre los pacientes sobrevivientes de cáncer de próstata. Las diferencias observadas sugieren que hay una gran cantidad de pacientes que, al no ser analizados, no pueden ser diagnosticados e intervenidos de forma adecuada para evitar complicaciones en los huesos.

Es crítico conocer la forma de abordaje de los médicos clínicos a estos pacientes que hacen que el cumplimiento con las guías de tratamiento sea deficiente. Existirían al menos cuatro razones por las cuales esto sucede. La primera razón tiene que ver con que los proveedores de salud no están al tanto de las recomendaciones para evaluar a los pacientes bajo TPA. La segunda razón parece ser que los médicos no manejan correctamente instrumentos como el modelo de evaluación de riesgo de fracturas, que combina ADO con factores de riesgo y que puede ser empleado para tomar decisiones médicas. La tercera razón tiene que ver con el alto grado de fragmentación entre proveedores de salud que atienden a esta población de pacientes, dado que en muchos casos son los médicos clínicos y no los oncólogos los que diagnostican y tratan la osteoporosis en hombres con cáncer de próstata. Por último, la evidencia clínica que sustenta la eficacia de la administración de vitamina D y bisfosfonatos es controvertida, y disminuye la elección de estos tratamientos.

Una de las limitaciones de este estudio es que, a pesar del gran tamaño de muestra, los resultados podrían no ser extrapolables al resto de la población debido a que puede haber riesgos y diferencias no cuantificadas en el ensayo. A pesar de esta limitación, los resultados hallados tienen repercusiones en la práctica clínica. Los urólogos deben prestar atención a todas las cargas sobre la salud que provoca la TPA en la salud ósea. Por otro lado, el tratamiento de los eventos adversos relacionados con la TPA hace que las intervenciones que disminuyan el impacto esquelético en este tipo de pacientes sean económicamente viables.

En conclusión, la osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata con TPA parece estar subdiagnosticada y, por lo tanto, subtratada. Los hallazgos de este estudio sugieren que el ADO, al momento de iniciar la TPA, reduce las complicaciones óseas. Es necesario conocer el cuidado que proveen los sistemas de salud a estos pacientes de alto riesgo y las intervenciones más eficaces para evaluar la salud ósea. Además, es imperativo conocer el grado necesario de mejora en la elección del tratamiento de la osteoporosis para disminuir las fracturas clínicamente significativas. De esta manera se lograrían mejoras en la calidad de vida y en el abordaje de estas condiciones.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/157948

7 - Muerte por Cáncer de Próstata después de la Radioterapia y de la Prostatectomía Radical

Robinson D, Garmo H, Stattin P y colaboradores

European Urology 73(4):502-511, Abr 2018

No se tienen aún resultados concluyentes, provenientes de estudios controlados y aleatorizados (ECA), que definan con claridad si hay diferencias en la mortalidad por cáncer de próstata cuando este es tratado con radioterapia (RT) o con prostatectomía radical (PR). Ambos tratamientos se basan en la evidencia para el cáncer de próstata no metastásico (CPNM). Numerosos estudios de observación sugirieron que la PR se asocia con menor riesgo de muerte por cáncer de próstata, pero algunos investigadores piensan que estos resultados están sesgados debido a un ajuste inadecuado de los factores de confusión.

Recientemente se publicaron los resultados del *Prostate Testing for Cancer and Treatment* (PTCT), el primer ECA que comparó los resultados de la PR, la RT y el control clínico activo en pacientes con CPNM. No se encontraron diferencias en la mortalidad entre la PR y la RT a los 10 años de seguimiento. En cambio, un metanálisis reciente de estudios de observación halló que el riesgo ajustado de muerte en el CPNM era el doble para los pacientes con RT que para aquellos con PR. Se ha indicado que los pacientes que reciben RT son en general de mayor edad, tienen mayor número de enfermedades concurrentes y presentan características oncológicas de peor pronóstico. A pesar del ajuste estadístico de estas covariables para disminuir los sesgos, queda una preocupación por los factores residuales de confusión.

El objetivo de este estudio fue comparar el riesgo de muerte estimado entre los 2 tratamientos contra el CPNM. Se utilizó un registro nacional (Suecia) de pacientes con cáncer de próstata, una base de datos demográficos y otros registros de salud.

La cohorte de estudio incluyó a pacientes incorporados en el *National Prostate Cancer Register* (NPCR) de Suecia, diagnosticados entre 1998 y

2012, con CPNM en estadios clínicos T1c-T3 o Tx. Los pacientes debían tener cualquier puntaje *Gleason Grade Group* (GGG), concentraciones plasmáticas del antígeno prostático específico (APE) < 100 ng/ml, y ausencia de metástasis ganglionares y óseas. También debían haber recibido tratamiento con RT o con PR.

El registro NPCR incluye el 98% de los casos de cáncer de próstata en Suecia y es obligatorio por ley. Contiene información sobre el diagnóstico, el estadio tumoral, el puntaje GGG, el valor de APE, el modo de detección, el volumen prostático, el número de fragmentos tisulares obtenidos por biopsia y el tratamiento primario recibido. Según los datos extraídos del registro, los pacientes fueron clasificados en 4 categorías de comorbilidad de acuerdo con el *Charlson Comorbidity Index* (CCI), y en niveles socioeconómicos.

Los datos se analizaron a partir de 1 de enero de 1998; el análisis finalizó en la fecha de emigración, en la fecha de la muerte o el 31 de diciembre de 2014, cualquiera que fuera la fecha que ocurriera primero. Los *hazard ratios* (HR), con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se calcularon con un modelo de riesgo instantáneo proporcional de Cox, con la edad como escala de tiempo. El análisis se estratificó de acuerdo con 2 puntajes de riesgo: el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y el *Cancer of the Prostate Risk Assessment* (CAPRA). Se realizó una prueba de Wald para evaluar las interacciones entre la categoría de riesgo y el tratamiento.

Las categorías de riesgo se definieron de la siguiente manera: bajo riesgo (estadio clínico T1-T2, PSA < 10 ng/ml, puntaje GGG = 1), riesgo intermedio (estadio clínico T1-T2, PSA 10 ng/ml a 20 ng/ml, puntaje GGG = 2 o 3) y alto riesgo (estadio clínico T3, PSA 20 ng/ml a 99 ng/ml, puntaje GGG = 4 o 5). Se realizó un análisis por períodos para evaluar las diferencias por calidad de los datos; este análisis se basó en los resultados del truncamiento estadístico a la izquierda.

Los cambios potenciales producidos por errores de clasificación se investigaron por medio de regresión logística. El nivel de significación se definió como $p < 0.05$ y todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales. Los datos faltantes se calcularon con base en ecuaciones encadenadas.

La cohorte final incluyó a 15 054 pacientes tratados con RT y 26 449 tratados con PR. La calidad de los datos se incrementó significativamente de 2000 en adelante. Los pacientes tratados con RT tuvieron valores más altos en los estadios T, en el puntaje GGG, en la concentración de APE y en la proporción de biopsias con cáncer, en relación con los tratados con PR. Los pacientes tratados con RT tuvieron mayor edad, menor nivel educacional y mayor comorbilidad que los tratados con PR.

El 6% de los pacientes con RT (893/15 054) murieron de cáncer de próstata, frente al 2% (499/26 449) de aquellos con PR. En los hombres con bajo riesgo y con riesgo intermedio, el riesgo de muerte fue mayor en el grupo con RT que en el grupo con PR (HR = 1.82; IC 95%: 1.53 a 2.16). La diferencia de riesgos

disminuyó en el modelo ajustado por covariables (HR = 1.35; IC 95%: 1.13 a 1.61) y en el análisis por períodos (HR = 1.24; IC 95%: 0.97 a 1.58). En los hombres en la categoría de alto riesgo, el riesgo sin ajustar fue mayor en el grupo con RT que en el grupo con PR (HR = 1.57; IC 95%: 1.33 a 1.85); el riesgo disminuyó a valores no significativos en el modelo ajustado (HR = 1.14; IC 95%: 0.96 a 1.36) y en el análisis por períodos (HR = 1.03; IC 95%: 0.81 a 1.31).

Los resultados estratificados de acuerdo con el puntaje CAPRA también mostraron una disminución del riesgo entre el grupo con RT y el grupo con PR a medida que aumentaba la agresividad del cáncer (CAPRA 0 a 4: HR = 1.52, IC 95%: 1.16 a 2.01; CAPRA 2 a 6: HR = 1.14, IC 95%: 0.93 a 1.40; CAPRA 4 a 8: HR = 1.09, IC 95%: 0.89 a 1.33; CAPRA 6 a 10: HR = 0.97, IC 95%: 0.75 a 1.25). Diez años después del tratamiento, el 1% de los pacientes con CAPRA entre 0 y 4 habían muerto, frente al 13% de los sujetos con CAPRA entre 6 y 10.

Los pacientes en quienes se había planificado RT, pero que finalmente no se había realizado, tuvieron una mortalidad 3 veces mayor que los asignados a PR, que finalmente no se hubiera realizado (tasa de mortalidad: 17/1000 personas-años frente a 6/1000 personas-años). El uso de tratamiento de privación androgénica (datos disponibles desde 2006), en combinación con RT, disminuyó la mortalidad en los grupos de bajo riesgo y de riesgo intermedio, pero no en el grupo de alto riesgo. La tasa de cambio del índice CCI durante el seguimiento fue más lenta en el grupo con PR que en el grupo con RT.

Este estudio de una cohorte poblacional sueca mostró que la diferencia en la mortalidad de los pacientes con CPNM tratados con RT o tratados con PR fue menor que la informada en estudios anteriores. Se halló una diferencia pequeña a favor del grupo con PR en los pacientes con bajo riesgo y con riesgo intermedio, pero no en aquellos con alto riesgo. La diferencia absoluta de riesgo de muerte por cáncer de próstata a los 10 años fue < 1% en todas las categorías de riesgo del puntaje CAPRA.

Los autores creen que hay diversas razones por las cuales las estimaciones de riesgo en este estudio difieren de las de estudios anteriores. Esos trabajos utilizaron los tratamientos registrados, a diferencia del presente, que solo incluyó a pacientes que recibieron efectivamente RT o PR. Las dosis de RT pueden haber sido subóptimas en los estudios anteriores. Esta investigación estratificó a los pacientes según la gravedad de la enfermedad. Otras fortalezas del presente estudio incluyen la utilización de datos poblacionales tomados de registros de alta calidad, la inclusión de mayor cantidad de variables de confusión en el análisis y la búsqueda sistemática de sesgos presentes en los ensayos previos utilizados para la comparación de los resultados. También se mencionan algunas debilidades del estudio, como la presencia de datos incompletos, los errores de clasificación y las diferencias de tratamiento en distintos períodos temporales. Los autores comentan que, si bien

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos de Urología



Ingresa a

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

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



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

este estudio de observación representa un avance metodológico, sólo por medio de los ECA es posible la neutralización completa de las variables de confusión.

La mayoría de los pacientes de este estudio con CPNM de bajo riesgo o de riesgo intermedio recibieron PR; el riesgo relativo de muerte fue algo menor para el grupo con PR que para el grupo con RT, pero, dada la baja mortalidad en estas categorías de riesgo, las diferencias absolutas no fueron significativas. En cambio, la mayoría de los pacientes con CPNM de alto riesgo recibieron RT; en este grupo no se observó una diferencia significativa de mortalidad entre RT y PR.

En conclusión, la diferencia de mortalidad por CPNM entre los pacientes tratados con RT y los tratados con PR fue pequeña y menor que la informada en estudios previos. La elección del tratamiento debe estar guiada por el riesgo de efectos adversos y por la preferencia del paciente, más que por el riesgo de muerte.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157952

8 - La Vigilancia Radiológica Es una Estrategia Eficaz para el Abordaje de Lesiones Testiculares Pequeñas

Scandura G, Verril C, Berney D y colaboradores

British Journal of Urology International 121(4):575-582, Abr 2018

El uso frecuente de la ultrasonografía transescrotal permite la detección de mayor número de lesiones usualmente no detectables por palpación (frecuentemente con un diámetro < 10 mm). Si bien este método posibilita distinguir lesiones testiculares de lesiones paratesticulares, no permite discriminar entre lesiones benignas o malignas, por lo cual se generó un debate sobre el abordaje de estas lesiones, especialmente cuando existen marcadores tumorales dentro de los límites normales. Producto de esta incertidumbre, en algunas ocasiones los pacientes son sometidos a una intervención quirúrgica en modo de una orquiectomía parcial o radical.

Si bien las neoplasias testiculares son alteraciones clínicas graves, siguen siendo tratables y específicas y existen guías clínicas que constituyen un apoyo importante en el enfoque de los pacientes. Sin embargo, no hay normativas clínicas para el tratamiento de lesiones menores de 10 mm, por lo que algunas asociaciones científicas consideran que es necesario una biopsia inguinal en presencia de esta ambigua lesión.

Desde otra perspectiva, el hallazgo de lesiones detectadas por la mayor sensibilidad de los métodos imagenológicos condujo a un peligroso

sobrediagnóstico y conductas quirúrgicas no justificadas que acarrear un sobretreatmento y consecuencias psicológicas que podrían ser evitadas mediante un abordaje más racional.


Este estudio se propuso investigar lesiones testiculares sospechosas extirpadas “pequeñas”, identificadas por ultrasonografía –con el objeto de comprobar la hipótesis de que la gran mayoría de estos tumores pequeños no son clínicamente significativos y podrían abordarse con imágenes repetidas sin intervención quirúrgica– y determinar el tamaño óptimo para usar como umbral en la decisión de aconsejar la cirugía.

Se investigaron las bases de datos de anatomía patológica del *Barts Health NHS Trust* y el *Oxford University Hospitals NHF Foundation Trust (OUHFT)* en los períodos de enero de 2003 a mayo de 2016 como una auditoría evaluativa de servicio de pequeñas tumoraciones testiculares. Se realizó, además, una búsqueda anónima de todos los pacientes tratados con diagnóstico de cáncer testicular. Para la recuperación de datos se utilizó el *Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms (SNMCT)* de donde se emplearon varios términos de búsqueda para obtener datos del sitio anatómico, procedimientos quirúrgicos y diagnóstico histológico final. El tamaño del tumor fue definido como el máximo diámetro medido por el anatomopatólogo de manera macroscópica o microscópica. Algunos casos seleccionados fueron revisados cuando el informe del tamaño no fue claro.

Se seleccionaron los informes anatomopatológicos de lesiones < 10 mm de diámetro solamente si fueron sometidos a una orquiectomía parcial o total. Las biopsias y cirugías posteriores a quimioterapias fueron excluidas. La información demográfica del paciente, los niveles prediagnósticos de alfa-feto proteína (AFP), fracción beta-gonadotropina coriónica (beta-hCG) y lactato deshidrogenasa (LDH), los informes ecográficos y los antecedentes clínicos fueron evaluados cuando estuvieron disponibles (incluyendo síntomas de presentación como criptorquidia, tumor palpable, dolor testicular, tumefacción o infertilidad). Cuando la información no estaba disponible, se contactó a los hospitales de origen.

Se utilizó un *software* específico para el análisis. Se realizó la prueba de chi al cuadrado para las variables categóricas y para comparar la media de edad de los pacientes con lesiones malignas y benignas. La prueba exacta de Fisher de independencia se utilizó para determinar el límite a partir del cual el número de lesiones benignas eran mayores. Todas las pruebas fueron en doble sentido y los valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos. Se siguieron todas las normas y evaluaciones éticas requeridas.

Se revisaron 2681 informes anatomopatológicos. De estos, 81 casos (3%) tuvieron un tamaño < 10 mm en el diámetro máximo. Unos 25 de estos (31%) fueron tumores de células germinales (TCG) y 56 (69%), lesiones benignas. Unos 16 tuvieron un diámetro < 5 mm y fueron benignos. Solamente un TCG fue < 5 mm, pero cuando fue reevaluado era un tumor parcialmente regresivo dentro de un área granulomatosa de 18 mm

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

que pareció mayor en la ecografía. Un TCG identificado como carcinoma embrionario estadio I reincidió.

El promedio de edad de los 81 casos fue 40 años y la mediana, 35 años (28-49.5). En los pacientes con tumores benignos la media fue 43.6 años y la mediana, 41 años (29-55) y en aquellos con lesiones malignas el promedio fue 32.6 años y la mediana, 31 (26-35). Comparativamente, los pacientes con lesiones malignas fueron significativamente más jóvenes ($p = 0.005$). Setenta y siete pacientes fueron sometidos a una orquiectomía (95%), incluyendo 15 con lesiones < 5 mm. Cuatro pacientes (5%) fueron sometidos a una orquiectomía parcial y solo uno de ellos tuvo un tumor < 5 mm.

Únicamente 47 pacientes tenían datos disponibles sobre marcadores de tumores preoperatorios. De estos, 40 tenían niveles normales (16 tenían un tumor maligno y 24 tumores benignos). Los 7 pacientes con niveles elevados tenían tumores benignos. Por dificultad en el acceso a los registros no fue posible realizar un análisis retrospectivo de las ecografías preoperatorias.

La histología final de los 81 casos mostró 15 seminomas clásicos (19%), 10 TCG no seminomatosos (12%), siete TCG mixtos con un componente de carcinoma embrionario entre 30% y 98%, 23 (28%) tumores de células de Leydig, 8 (10%) tumores de células de Sertoli, 3 (4%) tumores estromales del cordón sexual. Veintidos (27%) fueron formas benignas. Ninguno de los tumores estromales de células del cordón sexual mostró características malignas. La prueba de Fisher predijo que un tamaño < 5 mm de la lesión se asociaba con benignidad ($p = 0.002$).

La incidencia de malignidad en las lesiones < 10 mm en el diámetro máximo es baja y los resultados de este trabajo coinciden con estudios previos en este sentido. Asimismo, se encontró que la orquiectomía fue sobreutilizada y, en algunos casos, innecesaria, ya que se realizaron debido a interpretaciones diagnósticas equivocadas, por lo que los autores no sugieren esta práctica en lesiones < 5 mm.

Las mejoras en las técnicas ecográficas permiten mayor detección de lesiones pequeñas, y si bien son frecuentemente benignas, un número relevante de estudios informó lesiones malignas < 5 mm de diámetro detectadas por ultrasonografía con marcadores tumorales en niveles normales. Esta incongruencia entre diferentes estudios llevó a considerar cuál es el abordaje adecuado y, como consecuencia, se produjo un sobreuso de la orquiectomía radical como estrategia. Los autores consideran que el sobrediagnóstico podría evitarse si se tomara en cuenta la resolución del ecógrafo (recomiendan de 16 MHz) y se controlase la variabilidad dependiente del operador. Además, relativizan el uso de marcadores tumorales en estos pacientes, ya que pueden estar sujetos a circunstancias que expongan resultados equívocos.

Por otro lado, existen varios abordajes diferentes a la orquiectomía radical, como la orquiectomía parcial, la evaluación de piezas congeladas y la vigilancia radiológica, todas las cuales presentan ventajas que deberían considerarse. Entre estas estrategias,

la vigilancia radiológica permitiría un adecuado seguimiento y disminuiría en forma importante las orquiectomías realizadas.

Sobre la base de ello, los autores sugieren que las lesiones < 10 mm, y especialmente aquellas < 5 mm, pueden ser monitorizadas con vigilancia radiológica en vistas de que los TCG localizados son curables en un 99% de los casos. Asimismo, los autores reprochan firmemente la opción quirúrgica de pacientes con lesiones < 5 mm y los consideran víctimas de las técnicas modernas de diagnóstico por imágenes. Pero dado que los tumores malignos crecen desde un nódulo pequeño, fácilmente se puede corroborar el tamaño del tumor y los cambios en la vascularización con un mínimo de riesgo y, si algún cambio significativo ocurre, recién indicar la orquiectomía.

En cuanto a las limitaciones de este estudio los autores refieren su carácter retrospectivo y su limitado acceso a registros clínicos y radiológicos.

En síntesis, los autores recomiendan que aquellos pacientes con lesiones < 10 mm detectadas por ultrasonografía con marcadores tumorales equívocos o negativos deben realizarse una ecografía trimestralmente, y si existe incremento del tamaño $< 20\%$, efectuar una nueva ecografía a los 30 meses, y si no existen cambios, ser dados de alta con referencia a su médico generalista con educación y entrenamiento en autoexamen. Sólo si el aumento de tamaño fuera $> 20\%$ en la primera ecografía de control o aumento de tamaño en la segunda ecografía de control o marcadores tumorales positivos, se debe considerar un método invasivo, el cual no será siempre una orquiectomía radical. Asimismo, desaconsejan fuertemente la orquiectomía rutinaria en pacientes con lesiones < 5 mm, en ausencia de factores de riesgo y marcadores tumorales negativos.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157950

9 - Rehabilitación Peniana después de la Prostatectomía Radical

Jo J, Jeong S, Lee S y colaboradores

The Journal of Urology 199(6):1600-1606, Jun 2018

La prostatectomía radical (PR) es una de las opciones terapéuticas para el cáncer de próstata (CP) localizado y ofrece un pronóstico oncológico muy bueno. Sin embargo, el procedimiento se asocia con complicaciones posquirúrgicas que pueden afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes, especialmente con incontinencia urinaria y con disfunción eréctil (DE). La prostatectomía radical laparoscópica robotizada (PRLR) fue introducida con el objetivo de preservar la capacidad eréctil. Sin embargo, existe aún controversia acerca de si la PRLR presenta menores tasas posoperatorias de DE.

En años recientes, la aplicación de estrategias posoperatorias de rehabilitación peniana se ha

convertido en el estándar de tratamiento tras la PR. Se postula que la PRLR minimiza la lesión nerviosa, por lo que las estrategias de rehabilitación peniana deberían tener mayor tasa de éxitos después de una PRLR. La utilización de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (I-5PDE) ha demostrado ser eficaz en la rehabilitación peniana posterior a una PR, y actualmente se recomienda como fármaco de elección después de una PR.

Se ha postulado que la utilización precoz de altas dosis de I-5PDE puede mantener el contenido de músculo liso en los cuerpos cavernosos, y aun aumentarlo, a través de la preservación de la ultraestructura proeréctil. Sin embargo, no existen estudios que hayan comparado los efectos de la administración temprana de I-5PDE y de su administración diferida sobre la recuperación de la potencia eréctil. La hipótesis central de los autores de este estudio es que la administración temprana de I-5PDE es más eficaz para lograr la recuperación de la función eréctil que el tratamiento diferido. El objetivo principal de este estudio controlado y aleatorizado (ECA) fue comparar ambas estrategias terapéuticas en pacientes con PR.

Este ECA fue llevado a cabo en un hospital especializado, de derivación, con gran número de pacientes, en Corea del Sur. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación de la institución y todos los participantes firmaron un consentimiento informado. El estudio siguió los lineamientos CONSORT y fue registrado en ClinicalTrials.gov.

Los participantes fueron seleccionados entre los pacientes con CP tratados con PRLR, entre 2010 y 2012. Los criterios de incorporación al estudio incluían pacientes ≥ 50 años, sexualmente activos, con pareja estable y con puntaje del *International Index of Erectile Function-5* (IIEF-5) preoperatorio ≥ 17 ; los pacientes no debían tener antecedentes de deformidad peniana, de enfermedad de Peyronie, de cirugía peniana o de cirugía uretral. Los pacientes, además, debían cumplir los criterios para una PRLR (antígeno prostático específico [APE] ≤ 15 ng/ml, puntaje de Gleason ≤ 7 en la biopsia transrectal y estadio clínico \leq cT2). Los pacientes fueron excluidos si la concentración de prolactina plasmática era ≥ 3 veces el valor normal, si tenían antecedentes de alcoholismo, de trastornos sexuales, de DE por lesión medular, de diabetes complicada, de cardiopatía, de enfermedad coronaria, o si habían ingerido nitratos, fármacos donantes de óxido nítrico, hormonas o fármacos para la erección en los últimos 6 meses.

La asignación aleatoria al tratamiento posquirúrgico se hizo en la etapa preoperatoria. Los pacientes fueron asignados para recibir sildenafil (100 mg, 2 veces por semana, por 3 meses) inmediatamente después de la remoción del catéter uretral (grupo de tratamiento

precoz), o 3 meses después de la cirugía (grupo de tratamiento diferido). La remoción del catéter uretral se realizó entre 8 días y 14 días después de la cirugía en ambos grupos. El cumplimiento del tratamiento fue evaluado cada 4 semanas por el coordinador del estudio, en forma telefónica. Los pacientes realizaron 4 visitas de seguimiento, a los 3 meses, a los 6 meses, a los 9 meses y a los 12 meses de la cirugía prostática. En cada visita se registraron los puntajes de la escala IIEF-5 y de los cuestionarios *Sexual Encounter Profile Questions 2* (SEP Q2) y *Sexual Encounter Profile Questions 3* (SEP Q3).

El criterio principal de valoración fue la recuperación de la función eréctil, definida como un puntaje IIEF-5 ≥ 17 , en los 12 meses posteriores a la cirugía. Los criterios secundarios de valoración fueron los valores del puntaje IIEF-5 alcanzados y las respuestas positivas a los cuestionarios SEP Q2 y SEP Q3.

Para el cálculo del tamaño muestral se tomaron los resultados de un estudio piloto previo de los mismos autores. El cálculo indicó 108 sujetos (54 por grupo de tratamiento), para dar una potencia de 90%, con un valor alfa = 0.05 para pruebas bilaterales. Se consideró una tasa de abandono del 15% durante el estudio, por lo que se incorporaron finalmente 124 sujetos (62 por grupo de tratamiento). El análisis fue por intención de tratar. Los valores se informan como medias y desviaciones estándar (DE) y como *hazard ratios* (HR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

La variable principal de resultado se analizó con un modelo de ecuación estimativa generalizada para datos con correlación longitudinal en mediciones reiteradas. Las variables secundarias se analizaron con la prueba de la *t* de Student o con la prueba de *chi* al cuadrado. Se utilizó la regresión logística para identificar los factores predictivos de recuperación de la función eréctil. La significación estadística se fijó en $p < 0.05$ en pruebas bilaterales.

Todas las cirugías siguieron el protocolo del estudio. La mayoría de los procedimientos (93.5%) fueron realizados por uno solo de los autores. De los 124 pacientes aleatorizados, 122 estuvieron disponibles para el análisis de seguridad y 120 para el análisis por intención de tratar (grupo de tratamiento precoz: $n = 58$; grupo de tratamiento diferido: $n = 62$). La edad del grupo de tratamiento precoz fue 61.7 ± 6.3 años, mientras que la del grupo de tratamiento diferido fue 65.6 ± 5.1 años. Todas las características basales en ambos grupos fueron similares.

A los 12 meses de la PRLR, la proporción de pacientes que había logrado la recuperación total de la función eréctil fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento precoz que en el grupo de tratamiento diferido (41.4% frente a 17.7%, $p < 0.001$). Con respecto a las variables secundarias de resultado, el puntaje total IIEF-5 mejoró de manera coincidente en ambos grupos a los 12 meses, aunque el grupo de tratamiento precoz tuvo mayores puntajes que el grupo de tratamiento diferido (diferencia no significativa). Los

porcentajes de respuestas positivas a los cuestionarios SEP Q2 y SEP Q3 fueron significativamente mayores para el grupo de tratamiento precoz.

La regresión logística multivariada mostró que solamente el momento de inicio del sildenafil podía predecir la recuperación eréctil completa a los 12 meses poscirugía en el grupo de tratamiento precoz. El tiempo de inicio del sildenafil se identificó también como el único factor predictivo de una respuesta positiva en el SEP Q3 a los 12 meses (HR = 2.31, IC 95%: 1.08 a 5.87, $p = 0.036$). En el análisis de seguridad, se observó que el evento adverso más frecuentemente informado fue el rubor facial transitorio.

Varios son los mecanismos causales propuestos para la aparición de DE luego de una PR, entre ellos la lesión del nervio cavernoso, la lesión de la arteria pudenda, los cambios inflamatorios locales, la hipoxia del músculo liso cavernoso (con apoptosis y fibrosis subsiguiente) y la disfunción venooclusiva del cuerpo cavernoso. Estos mecanismos fisiopatológicos producen reducción de la liberación de óxido nítrico en la vasculatura del cuerpo cavernoso, con compromiso consiguiente de la relajación de los músculos cavernosos, lo que altera la normal entrada de sangre al pene.

Se cree que la neuropraxia del nervio cavernoso, producida durante el procedimiento quirúrgico, puede ser la causa principal de la DE que se produce en los meses posteriores a la PR. La neuropraxia, al menos en teoría, es un fenómeno potencialmente reversible, a diferencia de la lesión nerviosa definitiva o del daño vascular. Varios factores pueden afectar la restauración de la función eréctil después de una PR. Se han informado recuperaciones entre 33.1% y 78% con técnicas quirúrgicas neuroprotectoras y con tratamientos con I-5PDE. La administración temprana de I-5PDE podría recuperar en forma más eficiente la función del cuerpo cavernoso.

Los autores señalan que los resultados del estudio indican una mejoría en la recuperación de la función eréctil a los 12 meses con la administración temprana de sildenafil, en comparación con la administración a partir de los 3 meses de la cirugía. Este es el primer estudio aleatorizado en comparar los resultados de 2 estrategias terapéuticas para restaurar la función eréctil.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, el tamaño muestral fue relativamente pequeño, se utilizó una dosis fija de sildenafil y el estudio se realizó en un único centro. En segundo lugar, el estudio investigó la recuperación de la función eréctil a los 12 meses de una PRLR, pero datos recientes han mostrado ulteriores mejorías, a los 24 meses y a los 36 meses.

En conclusión, este ECA mostró que en pacientes con CP tratados con PRLR, la rehabilitación peniana precoz con sildenafil mejoró significativamente la recuperación de la función eréctil a los 12 meses, en comparación con el inicio de la rehabilitación a los 3 meses de la cirugía.

10 - El Tratamiento Combinado con Tamsulosina y Dosis Elevadas de Solifenacina no se Vincularía con Deterioro Cognitivo en Pacientes Añosos

Kosilov K, Kuzina I, Loparev S

Aging Male 21(2):121-129, Jun 2018

La hiperplasia prostática benigna (HPB) se asocia con diferentes factores como la infección, los niveles de colesterol y diversos trastornos hormonales, lo que provoca la proliferación del tejido conectivo, el músculo liso y el epitelio glandular de la próstata.

En diversos trabajos se ha observado que, en muchos pacientes, los síntomas de la HPB se combinan con aquellos presentes en casos de vejiga hiperactiva (VHA), por lo cual se han obtenido resultados muy alentadores con el tratamiento combinado con antimuscarínicos y bloqueantes alfa, al enlentecerse el crecimiento del tejido glandular y revertirse la manifestación de los síntomas de la VHA.

Si bien se conoce que algunos antimuscarínicos de primera generación, como oxibutinina y tolterodina, pueden provocar alteraciones cognitivas en algunos hombres, existen datos acerca de que el empleo de solifenacina y tamsulosina, en dosis habituales, no afecta las capacidades cognitivas. A pesar de esto, algunos investigadores sugieren precaución con el empleo de bloqueantes alfa y antimuscarínicos en pacientes añosos, dado que mínimos deterioros cognitivos podrían afectar su capacidad de independencia de manera negativa.

Es por ello que el objetivo propuesto por los autores de este trabajo fue el estudio de la función cognitiva y de la calidad de vida en pacientes tratados con la combinación de ambos fármacos, pero con dosis dobles de solifenacina.

Para la evaluación del tracto urinario inferior se utilizaron las escalas *International Prostate Symptom Score* (I-PSS), el cuestionario *Over Active Bladder Awareness Tool* (OAB-AT) y uroflujometría.

Diversos cuestionarios se emplearon para la valoración de las funciones cognitivas: *Mini-mental State Examination* (MMSE), *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT), *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-R), *The California Verbal Learning Test* (CVLT) y *The Color Trails Test* (CTT), con el objetivo de analizar diversos parámetros como la atención, la orientación, la concentración, los cálculos, la memoria verbal, el procesamiento y la búsqueda visual y las respuestas psicomotoras, tanto al inicio como al final del estudio.

Se utilizó el cuestionario de 36 puntos conocido como *Medical Outcomes Study 36-Item* (MOS-36), compuesto por ocho escalas independientes, para la valoración de la calidad de vida vinculada con la salud.

Para los análisis estadísticos se emplearon la prueba de la *t* de Student, la prueba de la *U* de Mann-Whitney y el coeficiente de Spearman para la identificación de la relación entre los cambios observados.

Se seleccionaron 262 hombres con HPB de diagnóstico reciente, no tratados con tamsulosina ni antimuscarínicos, con un puntaje en la escala I-PSS de

entre 8 y 19, volumen urinario residual igual o menor de 100 ml, y con un valor igual o superior a 24 en la escala MMSE.

Los participantes se dividieron en tres grupos de tratamiento: 0.4 mg de tamsulosina más dosis estándar de 10 mg diarios de solifenacina (grupo A); tamsulosina a igual dosis más 20 mg diarios de solifenacina (grupo B), y tamsulosina, sin cambios en la dosis más placebo (grupo C). Cada grupo incluyó 93, 83 y 86 hombres, respectivamente, y fueron tratados durante 8 semanas.

El estado cognitivo de los hombres incluidos en los tres grupos no resultó estadísticamente diferente, al comparar los resultados de las pruebas efectuadas al inicio y luego del tratamiento entre dichos grupos.

En relación con la percepción de la calidad de vida, comentan, hallaron diferencias, ya que tanto los puntajes de la escala que valoró el estado emocional como la capacidad de interactuar en la sociedad (como el desempeño en las actividades de la vida cotidiana) fueron significativamente mejores en los grupos tratados con ambas combinaciones terapéuticas (A y B), en comparación con quienes recibieron placebo ($p < 0.01$ en ambos grupos), sin hallarse cambios significativos en los participantes que recibieron ambos fármacos en forma simultánea.

Asimismo, la percepción del estado general de salud fue mejor en los hombres tratados con solifenacina ($p < 0.05$ en la comparación entre los resultados de los participantes del grupo A y C, y $p < 0.01$ al compararse los hallazgos entre los grupos B y C).

Al evaluar el desempeño físico y la salud mental, los mejores resultados se obtuvieron en los hombres que recibieron la dosis más elevada de solifenacina ($p < 0.05$ para ambos parámetros).

El volumen residual posmiccional ($p < 0.01$), el número de urgencias urinarias ($p < 0.05$) y la incontinencia urinaria por urgencia ($p < 0.05$) fueron significativamente menores en los hombres tratados con la dosis más alta de solifenacina, en comparación con el grupo que recibió placebo.

Al analizar los datos de los parámetros entre la calidad de vida vinculada con la salud y los del estado de las funciones cognitivas y el estado funcional del tracto urinario inferior, no se detectaron correlaciones significativas.

Durante el estudio, el 4.3%, 2.4% y 1.3% de los hombres incluidos en los grupos A, B y C, respectivamente, desearon no continuar con el tratamiento implementado, ya sea por exacerbaciones de enfermedades preexistentes o por el efecto secundario de boca seca.

La solifenacina se considera el fármaco de elección para el tratamiento de la VHA, cuyos síntomas se asocian con frecuencia con la HPB, y pueden afectar de manera importante la calidad de vida de los hombres.

Los autores no hallaron diferencias en los indicadores del estado cognitivo al efectuar la comparación entre el inicio y la finalización del estudio entre y en cada uno de los grupos que se conformaron.

Con el análisis de la calidad de vida relacionada con la salud pudieron demostrar que tanto el

dominio emocional, la función en el papel social y las percepciones generales de la salud en los hombres incluidos en los grupos A y B mejoraron significativamente al concluir el tratamiento; asimismo, se detectaron mejorías en la salud mental y en el funcionamiento físico en aquellos que recibieron la dosis más elevada de solifenacina, destacan.

Durante la evaluación del estado funcional del tracto urinario inferior, detectaron que la administración de solifenacina en dosis más elevadas permitió mejorar parámetros como el volumen urinario residual y la incontinencia de urgencia, en comparación con los dos restantes dos grupos conformados.

Si bien se conoce que los antimuscarínicos podrían afectar el sistema nervioso central debido a su liposolubilidad y la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, el efecto de diferentes antimuscarínicos sobre el sistema nervioso no es similar entre todos los agentes que pertenecen a la misma familia; en un estudio reciente, el empleo de estos fármacos se vinculó con empeoramientos de la función ejecutora y de la memoria y el lenguaje semánticos.

Según los resultados observados, los autores consideran que la administración simultánea de dosis más elevadas de solifenacina, en combinación con tamsulosina, no se vinculó con disminución de las capacidades cognitivas de los pacientes con diagnóstico de HPB y síntomas de VHA, y que la eficacia de la solifenacina para el tratamiento de los síntomas de VHA en pacientes con HPB son congruentes con los resultados que obtuvieron en un estudio que realizaron con anterioridad.

Las limitaciones del trabajo, mencionan, incluyen el tamaño de la muestra, la exclusión de pacientes con depresión (ya que en estos casos los datos relacionados con la calidad de vida vinculada con la salud podrían ser incorrectos) y el empleo de uno de varios fármacos antimuscarínicos disponibles, lo cual, consideran, podría mejorarse en estudios futuros.

Sobre la base de los resultados, los autores consideran que el tratamiento con dosis más altas de solifenacina se asoció con un incremento en su eficacia terapéutica y en la calidad de vida, lo cual se correlaciona con el funcionamiento del tracto urinario inferior pero no con el estado cognitivo, por lo cual recomiendan el empleo combinado con tamsulosina y dosis dobles de solifenacina, en pacientes de edad avanzada con HPB y síntomas de VHA.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157954

11 - Seguimiento de los Pacientes Cistectomizados

Reddy M, Kader K

Urologic Clinics of North America 45(2):241-247, May 2018

El cáncer de vejiga es uno de los cánceres más frecuentes, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 73 años. Del 25% al 30% de los pacientes presentan cáncer de vejiga con invasión muscular (CVIM)

de del 15% al 20% de los pacientes sin invasión muscular inicial la presentarán en algún momento. El 39% de los sujetos con CVIM es sometido a una cistectomía. Si bien es el tratamiento de elección, son comunes las recidivas o las complicaciones luego de la cirugía, por lo que se recomienda el seguimiento a largo plazo.

Hasta el 35% de los pacientes que se someten a una cistectomía por cáncer de vejiga puede presentar una recidiva. Algunos de los factores pronósticos son el estadio patológico avanzado, la invasión linfática o vascular y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos.

El 50% de las recurrencias se da en la forma de metástasis a distancia. La mayoría de ellas, 80% a 90%, ocurren en los primeros 3 años. Los sitios más comunes son el hígado y los pulmones. Luego de aparecidas, el pronóstico es ominoso, con una expectativa media de vida de 13.8 a 14.8 meses. El tratamiento se basa en la quimioterapia y la inmunoterapia y, en casos seleccionados, la extirpación.

La recidiva local también es frecuente: ocurre en el 5% al 15% de los casos. La mayoría de las veces se diagnostica en los primeros 2 años y la supervivencia en general es menor de un año. Los sitios de recurrencia local más frecuentes son el sitio quirúrgico y los ganglios linfáticos pélvicos. El tratamiento consiste en la quimioterapia, la radioterapia o la resección quirúrgica.

El cáncer de vejiga también puede recurrir en el tracto urinario. En el tracto superior suele diagnosticarse de manera más tardía (después de los 3 años), con una incidencia del 2% al 6%. La mayoría se diagnostica luego de la aparición de los síntomas (dolor en los flancos o hematuria) y con la enfermedad ya avanzada. El pronóstico es malo, ya que muchos pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. A diferencia de otras formas de recurrencia, el riesgo se mantiene toda la vida. La recurrencia en la uretra es la menos frecuente, sobre todo en las mujeres. Sus síntomas consisten en hematuria, cambios en la micción e induración periuretral. Si se lleva a cabo una vigilancia apropiada, la probabilidad de sobrevivir es mayor, por lo que se recomienda el seguimiento, sobre todo en los hombres con mayor riesgo. El tratamiento de la recurrencia uretral se basa en la resección quirúrgica o en la utilización del bacilo de Calmette-Guérin.

El *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda, para quienes se sometieron a una cistectomía por cáncer de vejiga sin invasión muscular, realizar un urograma por tomografía computarizada (TC) o por resonancia magnética (RM) a los 3 y 12 meses, y anualmente durante 5 años. Luego, imágenes renales cada año y estudios citológicos urinarios cada 6 a 12 meses durante 2 años en los pacientes de alto riesgo. Para los que presentaron CVIM recomiendan un urograma por TC o RM cada 3 a 6 meses durante 2 años, y luego anualmente por 5 años, y después imágenes renales anualmente, junto con estudios citológicos urinarios cada 6 a 12 meses durante 2 años en los pacientes de alto riesgo.

Hay controversia en cuanto al uso de la citología urinaria, ya que la información es contradictoria. Debería realizarse junto con una cistoscopia en los

pacientes sintomáticos, pero en los asintomáticos la decisión queda en manos de la discreción clínica.

A pesar del riesgo elevado de recurrencia y a su mal pronóstico, no está claramente demostrado que la vigilancia activa de los pacientes asintomáticos sea beneficiosa. En un estudio realizado en Alemania con 1270 pacientes, la detección mediante la vigilancia no incrementó la supervivencia al compararse con la detección por los síntomas. Sin embargo, este estudio se llevó a cabo antes de la aparición de la inmunoterapia, lo que podría haber cambiado los resultados. Además, otro estudio con 479 pacientes mostró un menor riesgo de muerte con la vigilancia activa (*hazard ratio* de 0.66, con intervalo de confianza del 95% de 0.48 a 0.92, y $p = 0.015$). Debido a esta información discordante, no está claro si el seguimiento por los síntomas presenta el mismo beneficio que el recomendado por el NCCN.

Dado que la mayoría de las recidivas se producen entre los 3 y los 5 años, no se recomienda el seguimiento con estudios por imágenes después de los 5 años. Las recurrencias tardías suelen ser en el tracto urinario superior, por lo que pueden realizarse solo imágenes renales.

Es frecuente que luego de una cistectomía surjan complicaciones. Después de 5 años, aparecen en el 45%, y este porcentaje llega al 50%, 54% y 94% a los 10, 15 y más de 15 años. Es importante diagnosticar y tratar las complicaciones de manera precoz para reducir al mínimo su impacto. El NCCN recomienda la vigilancia regular con análisis de creatinina, electrolitos, función hepática y vitamina B₁₂.

Las complicaciones posibles dependen del tipo de reconstrucción del tracto urinario llevada a cabo. Pueden clasificarse en reconstrucciones incontinentes con derivaciones ileales, o reconstrucciones continentales ileales o colónicas (neovejigas y derivaciones cutáneas). La mayoría de las reconstrucciones se realizan en la práctica con conductos ileales.

La resección de porciones del íleon terminal puede conllevar diarrea y esteatorrea por el déficit de absorción de sales biliares. También puede verse afectada la absorción de vitamina B₁₂, pero como existen normalmente depósitos en el cuerpo para 3 a 5 años, puede no detectarse clínicamente hasta muy tarde, por lo que es importante vigilar sus valores en el plasma. La diarrea puede tratarse con colestiramina y una dieta rica en fibras, y el déficit de vitamina B₁₂, con aporte complementario parenteral.

La pared de la neovejiga en contacto con la orina está cubierta por mucosa intestinal, por lo cual puede reabsorber amonio, hidrógeno y cloro, y excretar potasio y magnesio. Con el tiempo, esto puede producir acidosis, hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. El riesgo es mayor en los pacientes con alteración de la función renal y con un mayor tiempo de exposición en neovejigas con mayor superficie de mucosa intestinal. Deberían realizarse análisis de laboratorio cada 3 a 6 meses durante el primer año y luego anualmente hasta 5 años para detectar cualquiera de estos problemas. Para la corrección de las alteraciones pueden utilizarse

bicarbonato de sodio, citrato de sodio, citrato de potasio, con suplementos de calcio y magnesio. Además, es recomendable un seguimiento por parte de un especialista en nefrología.

La acidosis crónica puede conllevar pérdida de mineral óseo, utilizado por el cuerpo para compensar el medio interno. Esto es más pronunciado en los pacientes con alteración de la función renal. El tratamiento de la acidosis, junto con suplementos de vitamina D y calcio, puede colaborar con mejorar la mineralización. No hay consenso sobre la necesidad de controlar la densidad mineral ósea en estos pacientes.

La formación de cálculos renales y en la neovejiga es frecuente debido a la acidosis que promueve la formación de cristales de oxalato de calcio, junto con otros factores, como la presencia de mucosa intestinal y objetos foráneos luego de la cirugía. El tratamiento puede ser complejo a causa de las alteraciones anatómicas regionales.

Las infecciones urinarias son la complicación más frecuente luego de una cistectomía. Los síntomas pueden ser inespecíficos e incluyen dolor abdominal difuso, fiebre, incontinencia y dolor en los flancos. Deberían utilizarse antibióticos según la sensibilidad de los gérmenes patógenos detectados en los cultivos siempre que sea posible. Las infecciones urinarias recurrentes pueden incrementar el riesgo de alteraciones anatómicas y de insuficiencia renal, por lo que en algunos pacientes debe considerarse la profilaxis antibiótica.

Las derivaciones urinarias pueden producir alteraciones, como obstrucción del flujo urinario, infecciones recurrentes y litiasis, que impactan negativamente en la función renal. A esto se suma la edad avanzada de la mayoría de los pacientes, que incrementa el riesgo de insuficiencia renal. Es importante detectar y tratar oportunamente las causas reversibles y vigilar la función renal a largo plazo.

Las causas posibles de obstrucción urinaria son la estenosis del estoma, las hernias paraostomales, el vaciamiento inadecuado de la neovejiga, las estrecheces uteroileales, los cálculos o las recidivas tumorales.

Las estrecheces ureteroentéricas son la causa más frecuente de reintervención en estos pacientes. Como la mayoría son asintomáticas, es importante el seguimiento con estudios por imágenes, ya que pueden producir insuficiencia renal. Las hernias paraostomales y las estenosis del estoma también deben detectarse a tiempo. El tratamiento de elección es la revisión y corrección quirúrgica. Es frecuente el vaciado insuficiente de la neovejiga. Es importante educar a los pacientes sobre la cateterización intermitente para evitar complicaciones como la ruptura del reservorio.

El seguimiento correcto de los pacientes luego de una cistectomía radical por cáncer de vejiga es fundamental. Las complicaciones y recurrencias pueden reducirse al mínimo con la realización regular de estudios por imágenes y de laboratorio. El protocolo de seguimiento ideal debería optimizar la relación entre la morbilidad y los costos.

12 - La Microdenervación Es una Alternativa Eficaz en la Resolución del Síndrome del Dolor Posterior a la Vasectomía

Tan W, Tsambarlis P, Levine L

British Journal of Urology International 121(4):667-673, Abr 2018

La vasectomía es el método anticonceptivo masculino disponible de mayor efectividad al cual se someten 500 000 individuos anualmente en EE.UU. y cerca de 43 millones alrededor del mundo. En EE.UU. la técnica implica una sección completa de los conductos deferentes, con exéresis de un segmento o sin esta, seguido de fulguración con electrocauterio de los extremos, colocación de suturas o clips en cada extremo o interposición de tejido entre los dos extremos cortados para evitar aún más la recanalización. El éxito de esta intervención se estima entre 98% y 99%.

Las complicaciones más comunes incluyen sangrado, hematomas e infección del sitio de incisión. Del 1% al 2% de los pacientes experimentan dolor crónico del contenido escrotal luego de una vasectomía, el cual puede ser tan grave que afecta la calidad de vida. Si bien existen varios nombres para este síndrome, actualmente se lo conoce como síndrome de dolor posvasectomía (SDPV), el cual es definido como una molestia/dolor de contenido escrotal constante o intermitente que dura al menos 3 meses, con una gravedad que interfiere con las actividades diarias e induce al paciente a buscar tratamiento médico.

Existen múltiples tratamientos quirúrgicos, entre los cuales se encuentra la microdenervación del cordón espermático (MDCE), y por ello el presente trabajo evaluó los resultados de esta intervención.

El presente estudio es una revisión retrospectiva aprobada por una junta de revisión institucional de todos los pacientes tratados mediante MDCE. Todas las intervenciones fueron realizadas por un único cirujano entre marzo de 2002 y octubre de 2016. Todos los registros médicos de los pacientes fueron revisados para este estudio.

Se incluyó a pacientes con dolor del contenido escrotal que comenzó luego de una vasectomía y que fueron sometidos a una MDCE. Para establecer el número de estructuras escrotales afectadas se realizó un examen físico que las dividió como solamente el testículo, epididimitis y cordón espermático. Todos los pacientes siguieron un protocolo específico luego del diagnóstico de SDPV que incluyó bloqueo del cordón espermático (BCE) y uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE). Se usó la escala *Numerical Rating Scale* (NRS) para evaluar el dolor y se clasificó como un BCE exitoso cuando fuera un valor de NRS ≤ 1 . El éxito quirúrgico fue definido como NRS ≤ 1 .

El BCE se realizó aislando el cordón espermático a nivel de la unión inguino-escrotal y se infiltró con bupivacaína al 0.25%. Se instruyó al paciente de llamar 24 horas después para comunicar la duración y

el nivel de disminución del dolor. Si experimentó una disminución del dolor > 90% se le ofreció una serie de 4 a 5 sesiones de BCE con dosis más altas de bupivacaina más triamcinolona cada dos semanas.

La MDCE se realizó con anestesia general utilizando un microscopio con un poder de 4-8 x. Los pacientes se colocaron en posición supina y se realizó una incisión inguinal centrada sobre el anillo inguinal exterior. Luego de separar el cordón se aisló circunferencialmente y se identificó el nervio ilioinguinal donde se realizó una escisión de 2 a 3 cm ligando los bordes con una sutura de seda 4/0. Posteriormente, el nervio se introdujo en el anillo inguinal externo para disminuir el riesgo de formación de neuromas y se cauterizaron las fibras de la rama genital del nervio genitofemoral. Por último, se elevó el cordón espermático y se coloca un drenaje tipo Penrose.

Con el microscopio en el campo quirúrgico se efectuó una escisión en la fascia del cordón espermático anterior para exponer su contenido. Se realizó una ecografía para identificar las arterias testiculares, cremastéricas y deferentes, las cuales fueron aseguradas. Todos los vasos linfáticos identificables fueron evitados para evitar hidroceles. El conducto deferente se dividió al nivel del anillo exterior, ya que el 50% de los nervios del cordón espermático están próximos al cordón deferente. Las venas espermáticas son subsecuentemente divididas y ligadas. El músculo cremastérico y la fascia del cordón espermático se dividieron con un electrobisturí (un 20% de los nervios se encuentran en esta fascia). Antes de cerrar se realizó una evaluación Doppler microvascular para revisar el flujo en las arterias preservadas. Ocasionalmente, se aplicó papaverina tópica si existía un flujo disminuido. Finalmente, el cordón se regresó a su posición original y se inyectó 10 ml de bupivacaina al 0.25% sin epinefrina y se cerró en capas.

Se recogieron los datos en una planilla Excel y luego se procesaron usando el *software* Stata v14.0. Se realizó la prueba de *la t* de Student para evaluar la relación entre el compromiso de estructuras escrotales y el éxito quirúrgico. La prueba de *chi* al cuadrado se utilizó para evaluar los procedimientos previos a la MDCE y el éxito quirúrgico. Los datos fueron presentados como medianas, primer y tercer cuartil. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron como significativos.

Un total de 27 pacientes se sometieron a MDCE para SDPV. La mediana (primer; tercer cuartiles) de seguimiento fue de 10 meses (2; 16.5), la mediana de duración del dolor antes de la cirugía fue 57 (36; 112) meses. El dolor fue bilateral en 14 (52%), del lado izquierdo en 8 (30%) y cinco del lado derecho (30%). El dolor fue constante en 21 pacientes y en ocho (30%) empeoraba el dolor en la eyaculación.

De los 23 pacientes con registros de BCE con un éxito del 96%. El valor NRS antes de la cirugía fue 7 y luego del BCE fue 0; el éxito global fue del 71%. Veintiún pacientes (78%) tenían dolor que involucraba múltiples estructuras y el procedimiento fue exitoso en 17 de estos (81%). Los pacientes que presentaban múltiples

estructuras afectadas tenían mayores probabilidades de una cirugía exitosa ($p < 0.001$). Ocho individuos no obtuvieron respuesta a tratamientos previos para SDPV, pero esto no se correlacionó con el éxito de la MDCE ($p < 0.89$). Como complicación únicamente se registró un caso de celulitis que fue tratada con antibióticos orales.

El SDPV es un problema con dificultades en su tratamiento y con fisiopatología poco clara (se mencionan fenómenos compresivos, inflamatorios o degenerativos como posibles causas). En el protocolo del centro donde se realizó este estudio, a los pacientes con diagnóstico SDPV se les efectuó un BCE como primera medida, y si no respondía, se les administró un AINE acompañado de un antidepresivo o un anticonvulsivo si no era eficaz, solo durante 2 a 4 semanas.

En la práctica de los autores se realiza una MDCE solo en quienes responden positivamente a un BCE.

En esta serie, 14 pacientes tenían dolor bilateral y la MDCE se llevó a cabo primero en el lugar más afectado; 12 de estos tuvieron resolución total del dolor y no necesitaron un segundo procedimiento en el cordón espermático contralateral. Los autores atribuyen esto posiblemente a que se trataba un dolor referido, pero sostienen que el mecanismo no está claro. De los 2 pacientes restantes, uno de ellos fue intervenido en el cordón espermático contralateral y el valor posoperatorio de NRS fue de 0.

Comparando pacientes de esta cohorte con otro grupo que fueron sometidos a una MDCE por orquialgia no relacionada con SDPV, los pacientes del grupo SDPV tuvieron un promedio de dolor de 1.56 (escala NRS) en relación con los pacientes sometidos a una MDCE por causas diferentes al SDPV (2.05).

Diferentes técnicas fueron evaluadas para el tratamiento del SDPV con un éxito informado entre 55% y el 100%, si bien se realizaron en muestras pequeñas que hacen difícil su generalización. Solamente un estudio evaluó la denervación del cordón espermático, pero sin el uso del microscopio (con una tasa de éxito del 76%) y presentaba algunos sesgos que confundían los resultados. Diferentes estudios que evaluaron otros métodos, como la epididimectomía y la reversión de vasectomía, mostraron valores de remisión menores que con la técnica evaluada en este estudio.

Como limitaciones del presente ensayo se mencionan su naturaleza retrospectiva, el tamaño pequeño de la muestra y que todos los casos fueron realizados por un solo cirujano, pero se indica que es el más amplio en la evaluación de la técnica de MDCE en SDPV. Asimismo, como el SDPV no es muy frecuente, se hace difícil realizar un ensayo aleatorizado controlado.

En conclusión, el SDPV es una entidad poco frecuente que constituye un desafío por la falta de claridad en su fisiopatología. Es necesario un abordaje multidisciplinario, y cuando el tratamiento no quirúrgico falla, la MDCE constituye una opción con niveles de éxito considerables.

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Urología 8 (2018) 28

con expertos

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

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

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

.....

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

.....
 Firma

.....
 Aclaración

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

con autores distinguidos

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

| TD N° | Título | Dirección |
|-------|--|---|
| A | Consecuencias en la hernioplastia totalmente... | ● Dr. M. M. Ansari. Department of Surgery, J.N Medical College Aligarh Muslim University, 202 002, Aligarh, Uttar Pradesh, India |
| 1 | Circuncisión Masculina para la Prevención del Virus... | ● Dr. S. C. Sharma. GKT School of Medical Education, King's College London, Londres, Reino Unido |
| 2 | Recomendaciones de la <i>European Association</i> ... | ● Dr. A. K. Nambiar. Department of Urology, Freeman Hospital, Newcastle-upon-Tyne, Reino Unido |
| 3 | Revisión Sistemática y Metanálisis Comparativo... | ● Dr. S. A. Pathan. Emergency Department, Hamad General Hospital, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar |
| 4 | Predictores de Complicaciones Infecciosas... | ● Dr. D. Papagiannopoulos. Department of Urology, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, EE.UU. |
| 5 | Calidad de Vida Posterior a la Cistectomía Radical | ● Dr. M. D. Tyson. Department of Urology, Mayo Clinic, Rochester, Minesota, EE.UU. |
| 6 | Osteoporosis y Terapias contra el Cáncer de Próstata | ● Dr. P. S. Kirk. Dow Division of Health Services Research, Department of Urology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, EE.UU. |
| 7 | Muerte por Cáncer de Próstata después... | ● Dr. D. Robinson. Kings College London, GKT School of Medical Education, Londres, Reino Unido |
| 8 | La Vigilancia Radiológica Es una Estrategia Eficaz... | ● Dr. G. Scandura. Barts Cancer Institute, Londres, Reino Unido |
| 9 | Rehabilitación Peniana después de la Prostatectomía... | ● Dr. J. K. Jo. Department of Urology, Hanyang University Hospital, Seúl, Corea del Sur |
| 10 | El Tratamiento Combinado con Tamsulosina y Dosis... | ● Dr. K. Kosilov. Department of Social Sciences, School of Humanities, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Rusia |
| 11 | Seguimiento de los Pacientes Cistectomizados | ● Dr. M. Reddy. Moores UCSD Cancer Center, La Jolla, California, EE.UU. |
| 12 | La Microdenervación Es una Alternativa Eficaz... | ● Dr. W. P. Tan. Division of Urology, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, EE.UU. |

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 8 (2018) 29

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

| TD N° | Enunciado | Seleccione sus opciones |
|-------|---|---|
| 1 | Además de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ¿qué otra enfermedad de transmisión sexual tiene una reducción del riesgo en los pacientes circuncidados? | A) Virus herpes simple 2 (HSV-2). B) Sífilis. C) Clamidia. D) Gonorrea. E) Ninguna de estas. |
| 2 | ¿Cuál de los siguientes es un efecto indeseable de los antimuscarínicos? | A) Sialorrea. B) Disfunción cognitiva. C) Diarrea. D) Diplopía. E) Bradicardia. |
| 3 | El uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) es la terapia recomendada en el control de los cólicos renales porque: | A) Permite el control del dolor por intervalos de mayor duración. B) Requiere la menor utilización de tratamientos de rescate respecto de los opioides y el paracetamol. C) Presenta menor incidencia de vómitos respecto de los opioides. D) A, B y C son correctas. E) A y B son correctas. |
| 4 | ¿Cuál de las siguientes clases de antimicrobianos son los más recomendados en la profilaxis antimicrobiana previa a la realización de una prostatectomía transrectal con aguja? | A) Antibióticos. B) Antiparasitarios. C) Antivirales. D) Antimicóticos. E) Ninguno de ellos. |
| 5 | ¿Qué estrategias podrían disminuir la disfunción sexual generada por la cistectomía en mujeres con cáncer de vejiga? | A) La ausencia de resección de la uretra distal. B) La preservación de la neurovasculatura del clítoris. C) La preservación de la pared vaginal anterior. D) La reconstrucción vaginal tubular. E) Todas son correctas. |

Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta | Fundamento | Opción |
|-------|--------------------------------|---|--------|
| 1 | Virus herpes simple 2 (HSV-2). | La circuncisión además tuvo efectos protectores frente a otras enfermedades de transmisión sexual, como el HSV-2, aunque el efecto frente a gonorrea, clamidia y sífilis no fue concluyente, como tampoco se halló una asociación entre la circuncisión y el empleo de preservativos. | A |
| 2 | Disfunción cognitiva. | Los efectos indeseables más frecuentes de los antimuscarínicos son sequedad bucal, estreñimiento, visión borrosa, fatiga y disfunción cognitiva. | B |
| 3 | A, B y C son correctas | En el control de los cólicos renales, los AINE son eficaces en disminuir el dolor por intervalos de mayor duración, lo que se traduce en menor requerimiento de tratamiento de rescate, en comparación con lo observado en pacientes medicados con paracetamol u opioides, y su uso presenta una incidencia de vómitos inferior respecto estos últimos. | D |
| 4 | Antibióticos. | Las normas de práctica clínica recomiendan el empleo de antibióticos en la profilaxis antimicrobiana previa a la realización de una prostatectomía transrectal con aguja. | A |
| 5 | Todas son correctas. | La ausencia de resección de la uretra distal y la consiguiente preservación de la neurovasculatura del clítoris, la preservación de la pared vaginal anterior o la reconstrucción vaginal tubular, en los casos posibles. | E |

VESICARE®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto de **VESICARE®** contiene Solifenacina succinato 5-10 mg y excipientes. **INDICACIONES:** Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Adultos: La dosis recomendada es de 5 mg de Succinato de Solifenacina una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg. Niños y adolescentes: **VESICARE®** no debe ser usado en niños. Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min) deben tratarse con precaución y no deben recibir más de 5 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) no deben recibir más de 5 mg una vez al día. **VESICARE®** se debe tomar por vía oral y debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megalocolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías: Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes, pacientes sometidos a hemodilisis, pacientes con insuficiencia hepática grave, pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Antes de iniciar el tratamiento con **VESICARE®** deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado. El máximo efecto de **VESICARE®** puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento. Debe usarse con precaución en pacientes con: Obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria, trastornos obstructivos gastrointestinales, riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida, insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina \leq 30 ml/min), insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4, hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que estén en tratamiento con fármacos (como bifosfonatos) que pueden causar o empeorar la esofagitis, neuropatía autonómica. No se ha establecido la seguridad e eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurológica. Se observó prolongación de QT y taquicardia ventricular en torsión de punta (Torsade de Pointes) en pacientes con factores de riesgo, como síndrome de QT prolongado e hipopotasemia preexistentes. Este medicamento no debe administrarse a pacientes con problemas genéticos raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa. Interacciones farmacológicas. La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo de aproximadamente una semana después de interrumpir el tratamiento con **VESICARE®** (Solifenacina succinato) antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos. La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida. Dado que la solifenacina es metabolizada por el CYP3A4, son posibles las interacciones farmacocinéticas con otros sustratos como los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (ketoconazol, ritonavir, neflavinir, itraconazol); o aquellos con elevada afinidad por el CYP3A4 (por ejemplo, verapamil, diltiazem), e inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina). No se observó interacción entre Solifenacina y anticonceptivos orales, warfarina y digoxina. Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por tanto debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. Lactancia: No se dispone de datos sobre la excreción de solifenacina en la leche materna. Debe evitarse el uso de **VESICARE®** durante la lactancia. Efectos sobre la capacidad de conducir máquinas: Dado que al igual que otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa y de forma poco frecuente, somnolencia y fatiga, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente. **REACCIONES ADVERSAS:** Solifenacina puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis. Trastornos gastrointestinales: Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, enfermedades de reflujo gastroesofágico, garganta seca, obstrucción colónica, impacción fecal, vómitos, íleo, molestia abdominal. Infecciones: infección de las vías urinarias, cistitis. Trastornos del sistema muscular: reacción anafiláctica. Trastornos metabólicos y alimentarios: falta de apetito, hipopotasemia. Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, estado de confusión, delirio. Trastornos del Sistema Nervioso: somnolencia, disgeusia, mareos, cefalea. Trastornos oculares: visión borrosa, ojos secos, glaucoma. Trastornos cardíacos: torsades de punto, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, fibrilación auricular, palpitations, taquicardia Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: cansancio, edema periférico. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: sequedad nasal, distonía. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: piel seca, prurito, erupción cutánea, eritema multifforme, urticaria, angioedema, dermatitis exfoliativa. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular. Trastornos renales y urinarios: dificultad de micción y retención urinaria, insuficiencia renal. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** envases de 5 mg y 10 mg contenido 20 y 30 comprimidos recubiertos. **GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUJ - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000.** Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ago-2018.

MYRBETRIC®. Comprimidos de liberación prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** 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). **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Adultos: La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos. En la insuficiencia renal severa e insuficiencia hepática moderada la dosis diaria debe ser reducida a 25 mg. El comprimido debe tomarse con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes - Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica \geq 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica \geq 110 mm Hg. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** -Insuficiencia renal: No se recomienda su uso en la fase terminal de la enfermedad renal. En pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda reducir la dosis a 25 mg, aunque no se recomienda usar concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4 en estos pacientes. -Insuficiencia hepática: No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, y moderada que reciben concomitantemente inhibidores potentes del CYP3A4. -Hipertensión: Mirabegron puede aumentar la presión arterial. Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con **MYRBETRIC®**, especialmente en pacientes con hipertensión. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica \geq 160 mm Hg o presión arterial diastólica \geq 100 mm Hg). -Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT: Mirabegron, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos. -Pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la vejiga hiperactiva: Se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical (BOV) 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 CYP3A4: itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Inductores del CYP3A4 P-gp: disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegron. Efectos sobre sustratos CYP2D6: la potencia inhibitoria de mirabegron sobre CYP2D6 es moderada. Tener precaución con la administración concomitante con tiroidiazina, flecainida, propafenona, imipramina, desipramina. Efecto sobre transportadores: inhibidor débil de P-gp. Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Embarazo: debido al limitado uso de mirabegron en embarazadas, no se recomienda utilizar **MYRBETRIC®** durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Lactancia: Mirabegron no debe administrarse durante la lactancia. Fertilidad: No se ha establecido el efecto de mirabegron sobre la fertilidad humana. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: nula o insignificante. **REACCIONES ADVERSAS:** Frecuentes: Infección del tracto urinario, taquicardia. Frecuentes observadas durante la experiencia post comercialización: náuseas, estreñimiento, diarrea, cefalea, mareo. Poco frecuentes: infección vaginal, cistitis, palpitation, 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 - C1414CUJ - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000.** Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Jun-2017.

OMNIC OCAS®. Comprimidos recubiertos de liberación prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** 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). **POSOLOGÍA / ADMINISTRACIÓN.** Uso oral. Un comprimido diario. Se puede ingerir independientemente de las comidas. El comprimido debe ingerirse entero y no debe masticarse ni triturarse. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina o a cualquiera de los excipientes. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Como sucede con otros bloqueantes alfa 1, se puede presentar una reducción de la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento con **OMNIC OCAS®** 0,4, que raramente podría provocar un síncope. Ante los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, debilidad) el paciente debe acostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido. Antes de iniciar la terapia con **OMNIC OCAS®** 0,4, el paciente debe ser examinado para excluir la presencia de otras condiciones, las cuales pueden originar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Antes y después del tratamiento debe procederse a la exploración por tacto rectal y, en caso de necesidad, la determinación del antígeno específico de próstata (PSA). El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (aclaramiento de creatinina de $<$ 10 ml/min) debe ser abordado con precaución, ya que estos pacientes no han sido estudiados. En algunos pacientes que reciben tratamiento con clorhidrato de tamsulosina o que han recibido este tratamiento anteriormente, se ha observado durante cirurgías de cataratas y glaucoma el síndrome del iris flácido intraoperatorio (SIFI, una variante del síndrome de pupila pequeña). El SIFI puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante la operación y después de ella. Se considera conveniente interrumpir el tratamiento con clorhidrato de tamsulosina 1 o 2 semanas antes de la cirugía de cataratas o glaucoma, aunque no se han establecido su beneficio. También se han comunicado casos de SIFI en pacientes que habían suspendido la administración de tamsulosina durante un período más prolongado antes de la cirugía. No se recomienda el inicio del tratamiento con clorhidrato de tamsulosina en pacientes que tienen programada una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante las evaluaciones prequirúrgicas, los equipos de oftalmólogos y cirujanos deben considerar si los pacientes que tienen programada una cirugía de cataratas o glaucoma están recibiendo o han recibido tratamiento con tamsulosina, a fin de garantizar que se apliquen las medidas adecuadas para tratar el SIFI durante la cirugía. No debe administrarse el clorhidrato de tamsulosina en combinación con potentes inhibidores de la CYP3A4 en pacientes con un fenotipo con actividad metabólica deficiente de la CYP2D6. El clorhidrato de tamsulosina debe utilizarse con precaución cuando se combina con inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4. Interacciones medicamentosas: Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos. No se han descrito interacciones en la administración simultánea de clorhidrato de tamsulosina con atenolol, enalapril, nefedipina o teofilina. La administración de cimetidina en forma concomitante produce una elevación de los niveles en plasma de tamsulosina, mientras que con la furosemida, los niveles se mantienen dentro de los límites normales. In vitro, ni el diazepam, ni el propranolol, la triclorometazina, la clordaminona, la amitriptilina, el difenclonaco, la glicbenclámida, la simvastatina ni la warfarina modifican la fracción libre de tamsulosina en plasma humano. La tamsulosina tampoco modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetazina ni clordaminona. No obstante, es posible que el difenclonaco y la warfarina aumenten la velocidad de eliminación de la tamsulosina. La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con potentes inhibidores de la CYP3A4 puede aumentar la exposición al clorhidrato de tamsulosina. La administración concomitante con ketoconazol (un potente inhibidor conocido de la CYP3A4) aumentó 2,8 y 2,2 veces el AUC y el C $_{\max}$ del clorhidrato de tamsulosina, respectivamente. No debe emplearse el clorhidrato de tamsulosina en combinación con potentes inhibidores de la CYP3A4 en pacientes con un fenotipo con actividad metabólica deficiente de la CYP2D6. El clorhidrato de tamsulosina debe utilizarse con precaución cuando se combina con inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4. La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con paroxetina, potente inhibidor conocido de la CYP2D6, aumentó 1,3 y 1,6 veces el C $_{\max}$ y el AUC de la tamsulosina, respectivamente, pero estos aumentos no se consideran clínicamente relevantes. La administración concurrente de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$ podría dar lugar a efectos hipotensores. Fertilidad, embarazo y lactancia: El Omnic Ocas no está indicado para usarse en mujeres. Se han observado trastornos en la eyacuación en estudios clínicos a corto y largo plazo con tamsulosina. Se han informado eventos de trastornos de eyacuación, eyacuación retrógrada y ausencia de eyacuación en la fase posterior a la autorización. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en este aspecto los pacientes deben ser conscientes de que pueden producirse mareos. **REACCIONES ADVERSAS:** Se han observado con mayor frecuencia los siguientes eventos adversos: mareo (1,3%), alteraciones de la eyacuación, que incluyen eyacuación retrógrada y ausencia de eyacuación. Experiencia posterior a la comercialización: Además de los eventos adversos detallados anteriormente, se informaron fibrilación ventricular, arritmia, taquicardia y disnea en asociación con el uso de la tamsulosina. Puesto que estos eventos notificados espontáneamente se han producido durante la experiencia posterior a la comercialización a nivel mundial, no es posible determinar de manera confiable la frecuencia de los eventos ni el papel de la tamsulosina en su origen. Sobredosis: La sobredosis de clorhidrato de tamsulosina puede resultar potencialmente en severos efectos hipotensivos. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada. **GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUJ - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000.** Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Mayo-2018.

VESOMNI®. Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Solifenacina succinato 6 mg – Tamsulosina clorhidrato 0,4 mg, Excipientes: c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** Grupo farmacoterapéutico: antagonistas del receptor adrenérgico alfa. Código ATC: G04CA53. **INDICACIONES:** Tratamiento de los síntomas de almacenamiento moderados a graves (urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional) y los síntomas de incontinencia asociados con la hiperplasia prostática benigna (HPB). **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** 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 hemodilisis. 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 megalocolon 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 bifosfonatos) 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 en 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 $\alpha 1$, durante el tratamiento con tamsulosina puede presentarse una disminución de la presión arterial en casos particulares y, como consecuencia de la misma, en raras ocasiones pueden producirse síncope. El "síndrome del iris laxo intraoperatorio" (IFIS) (una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas y glaucoma en algunos pacientes que habían recibido o recibían tratamiento con clorhidrato de tamsulosina. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la cirugía. Por lo tanto, no se recomienda iniciar la terapia con **VESOMNI®** en pacientes que tienen programado realizarse una cirugía de cataratas o glaucoma. **VESOMNI®** debe usarse con precaución en combinación con inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 y no debe usarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, p. ej., ketoconazol, en pacientes que tienen un fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o que reciben inhibidores potentes del CYP2D6, p. ej., paroxetina. Interacciones farmacológicas: La medicación concomitante con cualquier especialidad farmacéutica, con propiedades anticolinérgicas, puede provocar efectos terapéuticos más pronunciados y efectos no deseados. Antes de comenzar cualquier terapia con agentes anticolinérgicos, debe haber un intervalo de aproximadamente una semana desde la suspensión del tratamiento con **VESOMNI®**. Interacciones con inhibidores del CYP3A4 y el CYP2D6: Usar con precaución con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, ritonavir, neflavinir e itraconazol. **VESOMNI®** no debe administrarse, junto con inhibidores potentes del CYP3A4, a pacientes con fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 o ya que 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 $\alpha 1$ podría producir efectos hipotensores. El difenclonaco y la warfarina pueden aumentar la tasa de eliminación de la tamsulosina. La administración simultánea con furosemida causa un descenso de las concentraciones plasmáticas de la tamsulosina. Fertilidad: No se ha determinado el efecto de **VESOMNI®** sobre la fertilidad. Los estudios en animales con solifenacina o tamsulosina no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario inicial. Embarazo y lactancia: El uso de **VESOMNI®** no está indicado en mujeres. Efectos en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: se debe informar a los pacientes sobre la posible aparición de mareos, visión borrosa, fatiga y, en casos poco comunes, somnolencia, que pueden afectar de manera negativa la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. **REACCIONES ADVERSAS:** **VESOMNI®** puede causar efectos anticolinérgicos indeseables (generalmente de gravedad leve a moderada). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos llevados a cabo para el desarrollo de **VESOMNI®** fueron: boca seca, sequedad de estreñimiento y dispepsia (incluyendo dolor abdominal). Otros efectos indeseables comunes son mareos (incluyendo vértigo), visión borrosa, fatiga y trastorno eyaculatorio (incluyendo eyacuación 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 - C1414CUJ - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000.** Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2018



Vesomni®

Solifenacina 6 mg / Tamsulosina OCAS 0,4 mg

La fuerza de la combinación



NUEVA COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON STUI/HPB

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



Referencias: 1. Van Kerrebroeck P, et al: Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety 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 enero 2018.

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

Siguiendo 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) o al (011) 48589000 - interno 229 - 0800-220-2273 (CARE)

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



<http://www.gador.com.ar>

Un enfoque
diferente para la
Vejiga Hiperactiva

Myrbetric[®] mirabegron 25 / 50 mg



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

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



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

Referencias: **1.** Prospecto Myrbetric. Gador S.A. Fecha de última revisión junio 2017. **2.** Chapple CR et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability - Neurourol Urodyn 2014; 33 (1): 17-30. **3.** Khullar V et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 - 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 agosto 2018

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

PRESENTACIONES
25 / 50 mg

Por 30 comprimidos
de liberación
prolongada

ÚNICO
en Argentina*