

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Urología

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

Volumen 9, Número 6, Septiembre 2021

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Eficacia de los Nuevos Medicamentos para el Tratamiento de los Síntomas del Tracto Urinario Inferior Atribuidos a la Hiperplasia Prostática Benigna: Revisión Sistemática
MacDonald R, Brasure M, Wilt T y col.
Aging Male 22(1):1-12, Mar 2019..... 4
- 2 - Efectos de la COVID-19 sobre el Sistema Reproductor Masculino
Ferreira Groner M, de Carvalho R, Fraietta R y col.
International Brazilian Journal of Urology 47(1):1-6, Ene 2021..... 6
- 3 - Asociación entre el Consumo de Cannabis y la Función Testicular en los Hombres: Reseña Sistemática y Metanálisis
Belladelli F, Del Giudice F, Eisenberg M y col.
Andrology 9(2):503-510, Mar 2021 7
- 4 - Influencia de la Incontinencia Urinaria en las Caídas: Revisión Sistemática y Metanálisis
Moon S, Chung H, Cho S y col.
PLoS One 16(5):1-18, May 2021 10
- 5 - Prevalencia y Factores Relacionados con la Incontinencia Urinaria en Mujeres de Edad Avanzada en todo el Mundo: Reseña Sistemática y Metanálisis de Estudios de Observación
Batmani S, Jalali R, Mohammadi M, Bokae S
BMC Geriatrics 21(212):1-17, Mar 2021 12
- 6 - Más allá de los Antimuscarínicos: Revisión sobre las Opciones Farmacológicas e Intervencionistas para el Tratamiento de la Vejiga Hiperactiva en Varones
De Nunzio C, Brucker B, Madersbacher S y col.
European Urology 79(4):492-504, Abr 2021 14

Novedades seleccionadas

- 7 - Hiperplasia Prostática Benigna: ¿Qué Sabemos?
Devlin C, Simms M, Maitland N
BJU International 127(4):389-399, Abr 2021 17
- 8 - Disfunción Eréctil en la Hiperplasia Prostática Benigna
Montiel-Jarquín A, Gutiérrez-Quiroz C y col.
Cirugía y Cirujanos 89(2):218-222, 2021 19
- 9 - Impacto del SARS-CoV-2 y la COVID-19 en la Reproducción Masculina y la Salud de los Varones
Patel D, Punjani N, Hotaling J y col.
Fertility and Sterility 115(4):813-823, Abr 2021 20
- 10 - Tratamiento de los Síntomas del Tracto Urinario Inferior Asociados con Hiperplasia Prostática Benigna
Tubaro A, Speakman M, Witjes W y col.
The Journal of Urology 205(4):1145-1152, Abr 2021 22

Contacto directo 24
Autoevaluaciones de lectura 25
Respuestas correctas..... 26

Conexiones Temáticas

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

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica.....	2, 7
Atención Primaria.....	2-5, 7
Bioquímica.....	2, 3, 7
Cirugía.....	1, 6
Diabetología.....	8
Diagnóstico por Laboratorio.....	2
Educación Médica.....	2
Endocrinología y Metabolismo.....	1-3, 7, 8
Epidemiología.....	4, 5, 7, 8, 10
Farmacología.....	1, 6-8, 10
Genética Humana.....	7
Geriatría.....	4-8, 10
Inmunología.....	7
Medicina Familiar.....	2, 3, 5, 7
Medicina Farmacéutica.....	7, 10
Medicina Interna.....	2, 3, 5-7, 9, 10
Medicina Reproductiva.....	2, 3, 9
Obstetricia y Ginecología.....	5
Salud Mental.....	8
Salud Pública.....	3, 5, 9
Toxicología.....	3





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. Largaía, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino', Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Ángel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

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

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



Información adicional en
www.siic.salud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

Comité de expertos

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

Corresponsales

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

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

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

Fuentes científicas

Acta Dermato-Venereológica
Acta Ginecológica
Actas Urológicas Españolas
Aging Clinical and Experimental Research
Aging Male
American Journal of Cancer
American Journal of Geriatric Pharmacotherapy
Andrologia
Annales d'Endocrinologie
Annals of Clinical & Laboratory Science
Annual Review of Medicine
Anticancer Research
Archives of Internal Medicine
Archivio Italiano di Urologia e Andrologia
Archivos Españoles de Urologia
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
Reproducción
Reproduction
Reproductive Biology and Endocrinology
Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Revista Argentina de Medicina
Revista Argentina de Urología
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
Revista Brasileira de Medicina
Revista Colombiana de Cirugía
Revista Cubana de Endocrinología
Revista de Medicina Interna
Revista de Oncología
Salud(i)Ciencia
Salud(i)Ciencia-Claves de Endocrinología
Scandinavian Journal of Surgery
Scandinavian Journal of Urology and Nephrology
Trabajos Distinguidos serie Cardiología
Trabajos Distinguidos serie Cirugía
Trabajos Distinguidos serie Clínica Médica
Trabajos Distinguidos serie Diabetes
Trabajos Distinguidos serie Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos serie Obstetricia y Ginecología
Trabajos Distinguidos serie Oncología
Tumor Research
Urologic Clinics of North America
Urology
Women & Health
World Journal of Urology

Trabajos Distinguidos Urología 9 (2021) 4-16

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 SIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Eficacia de los Nuevos Medicamentos para el Tratamiento de los Síntomas del Tracto Urinario Inferior Atribuidos a la Hiperplasia Prostática Benigna: Revisión Sistemática

MacDonald R, Brasure M, Wilt T y colaboradores

Minneapolis Veterans Affairs Healthcare System; University of Minnesota, Mineápolis, EE.UU.

[Efficacy of Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: a Systematic Review]

Ageing Male 22(1):1-12, Mar 2019

Los autores realizaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia y los efectos adversos de los nuevos fármacos para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior asociados con hiperplasia prostática benigna.

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una proliferación no neoplásica de las células de la próstata que, en general, afecta a los hombres de edad avanzada. Aunque las causas de la HPB aún no se conocen, se verifican ciertos factores de riesgo, como la edad y los antecedentes familiares, los cambios en los niveles hormonales, que incluyen la elevación del estradiol y la disminución de la testosterona, diabetes, obesidad y niveles elevados de marcadores de la inflamación. Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) relacionados con HPB incluyen síntomas de almacenamiento (urgencia urinaria diurna y nocturia) y alteraciones de la micción (como dificultad para iniciar la micción o goteo, debilidad del chorro, esfuerzo para orinar y micción prolongada), que son molestos para el paciente y afectan en forma negativa su calidad de vida (CV).

El tratamiento farmacológico de los STUI ha evolucionado en los últimos 25 años. Los alfa bloqueantes y los inhibidores de la 5-alfa reductasa se han utilizado durante décadas. La silodosina, un nuevo alfa bloqueante, fue aprobada por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. (FDA) para el tratamiento de la HPB en 2008; asimismo, los anticolinérgicos, respecto de los alfa bloqueantes y los inhibidores de la 5-alfa reductasa, afectan directamente el músculo vesical y no la próstata, fueron aprobados para los síntomas de vejiga hiperactiva (VH) y son capaces de aliviar los STUI relacionados con la HPB. Por su parte, el tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (iPDE-5) utilizado para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE), fue aprobado para el tratamiento de la HPB en 2011. Otros iPDE-5 se han utilizado para el tratamiento de los STUI, tanto solos como en combinación con los alfa bloqueantes. Recientemente, se elaboró una nueva clase de fármacos, los agonistas de los

adrenorreceptores beta-3, para el tratamiento de la VH. En comparación con los anticolinérgicos, ejercen menos efectos adversos y menor riesgo de retención urinaria.

El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia y los efectos adversos de los fármacos más nuevos, solos o en combinación, con los más antiguos para el tratamiento de los STUI atribuidos a HPB. Esta revisión sistemática resumió y actualizó los resultados de un informe realizado por la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)/Minnesota Evidence-based Practice Center*.

Metodología

Se realizaron búsquedas en bases de datos bibliográficas (Medline, Embase y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) hasta septiembre de 2017. Se incluyeron ensayos controlados y aleatorizados que duraron un mes o más, sin tamaño mínimo de muestra y en inglés, revisiones sistemáticas relevantes y ensayos clínicos de los sitios web *Clinicaltrials.gov* y *FDA.gov/Drugs* para identificar estudios adicionales completos y en curso.

Dos investigadores independientes seleccionaron los títulos y los resúmenes para identificar los que cumplieran los criterios de inclusión. Luego, otros 2 investigadores independientes revisaron el texto completo de las referencias para determinar la elegibilidad. Se incluyeron ensayos controlados y aleatorizados que evaluaron la eficacia de los nuevos fármacos, aprobados o no por la FDA desde 2008, en hombres > 45 años con STUI secundarios a HPB. Un investigador evaluó el riesgo de sesgo (bajo, medio o alto) de los estudios elegidos y un segundo investigador lo revisó utilizando los métodos recomendados por la AHRQ.

Los criterios principales de valoración fueron los STUI medidos con el *International Prostate Symptom Score (I-PSS)* y el *American Urological Association Symptom Index score (AUA-SI)*, con puntajes que varían de 0 a 35 y, entre más altos se ubican, los síntomas son más intensos); el *BPH Impact Index (BII)* y el cuestionario de CV del I-PSS. También se evaluaron el porcentaje de pacientes que respondió al tratamiento en función de los cambios en los puntajes del I-PSS/AUA-SI (por ejemplo, > 3 puntos de reducción con respecto al valor inicial; > 25% de reducción) y los efectos adversos (EA) de los fármacos.

La eficacia media entre los grupos se interpretó mediante umbrales establecidos que indican la importancia clínica e identifican la mínima diferencia detectable (MDD) en el I-PSS (es decir, una reducción de 3 puntos indica mejoría leve) y en el BII (reducción

de 0.5 puntos). Este enfoque sugiere que cuando la diferencia de medias ponderada (DMP) es igual o mayor que la MDD, muchos pacientes obtuvieron beneficios detectables del tratamiento. Las diferencias fueron clínicamente significativas cuando la DMP fue al menos el 50% de la MDD. Por lo tanto, la DMP entre los grupos de tratamiento debió ser mayor de -1.5 y en el BII, mayor de -0.25.

La proporción de pacientes que respondieron según el I-PSS o los cambios medios en las puntuaciones del I-PSS se agruparon utilizando el método de Hartung, Knapp, Sidik y Jonkman (HKSJ). La varianza se evaluó con τ^2 y la magnitud de la heterogeneidad se midió con el estadístico I^2 . Con heterogeneidad sustancial ($I^2 > 70\%$) se realizaron análisis de sensibilidad o se estratificaron los resultados para evaluar los efectos del tratamiento en función de las características del paciente o del estudio.

Resultados

Se identificaron 23 ensayos controlados y aleatorizados únicos, generalmente realizados a corto plazo, que evaluaron a más de 9000 participantes con una media de edad de 56 a 67 años y con un puntaje del IPSS entre 16 y 21.

Dos estudios evaluaron a la silodosina y demostraron eficacia (proporción de respuesta) mayor al placebo para el tratamiento de los STUI (66% y 76% con silodosina frente a 51% con placebo, en ambos ensayos). El cambio medio desde el inicio en el puntaje del I-PSS fue mayor con silodosina respecto de placebo, -6.9 frente a -4.0 puntos. Se observó mejoría en la CV. El abandono del estudio secundario a EA fue del 5% frente a 2% ($p = 0.001$). Mayor cantidad de participantes tratados con silodosina informaron uno o más EA, en comparación con placebo (53% frente a 38%; $p < 0.0001$). El EA más frecuente con silodosina fue la alteración en la eyaculación.

Los cambios medios desde el inicio en los puntajes del I-PSS y la pregunta de CV fueron similares con tolterodina y placebo. Al combinar tolterodina y tamsulosina, un alfa bloqueante, los STUI y la CV mejoraron respecto de placebo. La reducción en el puntaje del I-PSS desde el inicio fue de -14.7 puntos para el grupo de tratamiento combinado, en comparación con -7.2 puntos para el grupo placebo. Se informó sequedad bucal con mayor frecuencia con la terapia combinada que con placebo.

El cambio en el puntaje del I-PSS con monoterapia con 6 mg de solifenacina fue similar a la de placebo. La información no fue suficiente para extraer conclusiones sobre los abandonos comparativos y la discontinuación del estudio debido a EA. En combinación con tamsulosina, se verificó la mejora en los STUI respecto de placebo.

La reducción media en el puntaje del I-PSS con el tratamiento combinado fue de 7.3 puntos, en comparación con 5.7 puntos con placebo. En comparación con placebo, la terapia combinada tuvo más probabilidades de causar sequedad en la boca

(9% frente a 1%; $p < 0.001$) y estreñimiento (3% frente a 1%; $p = 0.05$).

En el caso del tadalafilo, se eligieron 10 estudios. Aproximadamente, el 75% de los participantes tenía antecedentes de DE. La dosis de tadalafilo utilizada con mayor frecuencia fue la de 5 mg diarios. El tadalafilo en dosis de 5 mg mejoró los STUI respecto de placebo, y el puntaje medio del I-PSS desde el inicio fue mayor con tadalafilo que con placebo (-5.5 frente a -3.4 puntos). Los participantes asignados a 5 mg de tadalafilo tuvieron más probabilidades de abandonar el estudio debido a un EA, pero la diferencia absoluta fue pequeña, aproximadamente del 2%.

Para otros fármacos como mirabegron, sildenafil y vardenafil, la información disponible fue escasa o insuficiente para evaluar la eficacia y los EA.

Discusión

Algunos fármacos recientemente aprobados en la actualidad mejoraron los STUI atribuidos a la HPB, en comparación con placebo, incluso dada la fuerte respuesta a placebo observada en muchos de los ensayos incluidos. Algunos fármacos aumentaron los EA, aunque en general no fueron graves y la tasa fue baja.

La silodosina y el tadalafilo fueron más eficaces que el placebo para mejorar los STUI (evidencia moderada), pero causaron más EA, incluida la alteración en la eyaculación (con silodosina). Los anticolinérgicos solo fueron eficaces frente a placebo cuando se combinaron con un alfa bloqueante.

Generalmente, la evidencia no fue sólida o suficiente para otros fármacos. Tampoco alcanzó para evaluar la eficacia a largo plazo, la prevención de la progresión de los síntomas, la necesidad de intervención quirúrgica o los EA a largo plazo. Según los investigadores, se necesitan estudios más prolongados para evaluar el efecto de estas terapias en las tasas de respuesta, con umbrales mínimos de diferencia establecidos, progresión de la enfermedad y EA.

Conclusión

La silodosina y el tadalafilo fueron más eficaces que el placebo para la mejoría de los STUI, aunque ejercieron efectos adversos, incluida la alteración de la eyaculación con la administración de silodosina.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163642

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

2 - Efectos de la COVID-19 sobre el Sistema Reproductor Masculino

Ferreira Groner M, de Carvalho R, Fraietta R y colaboradores

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, San Pablo, Brasil

[Effects of COVID-19 on Male Reproductive System]

International Brazilian Journal of Urology 47(1):1-6, Ene 2021

Al igual que para otras enfermedades emergentes, existen más sospechas e hipótesis que certezas acerca de los posibles efectos de la COVID-19 sobre el sistema reproductor masculino. Si bien el virus fue detectado en semen de algunos pacientes infectados, las consecuencias de este hallazgo sobre el sistema reproductor masculino deberán ser estudiadas en el futuro.

El primer coronavirus con capacidad de infección de los seres humanos se aisló en 1937, pero recién en 1965 estos virus fueron denominados de esta forma por sus características estructurales. Como consecuencia del surgimiento de este virus y de nuevas olas de infecciones, todo el mundo focalizó sus esfuerzos para comprender mejor las características de estos microorganismos y diseñar estrategias eficaces de prevención.

De los 6 tipos de virus de la familia Coronaviridae, el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]-CoV-2) es responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés); este virus comparte su estructura genética en un 80% con el SARS-CoV, responsable de la pandemia de 2002.

La principal forma de contagio del SARS-CoV-2 es entre personas, por medio de gotitas de secreciones respiratorias en el aire. La prueba estándar para el diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR, por su sigla en inglés) en muestras obtenidas por hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo. Sin embargo, el virus ha sido aislado de orina, heces, conjuntiva y saliva de personas infectadas; la presencia del virus en semen es un interrogante.

Más de 27 virus pueden aislarse en muestras de semen, de modo que no existen dudas de que los virus pueden infectar el tracto reproductor masculino. Además de los aspectos relacionados con la transmisión del virus, trabajos previos sugieren que ciertos virus podrían afectar la fertilidad cuando infectan los órganos del sistema reproductor. De allí la importancia de investigar la presencia de SARS-CoV-2 en el semen de hombres infectados y los posibles cambios en la fertilidad. La evidencia de SARS-CoV-2 en semen de pacientes infectados no es concluyente, pero se han descrito casos de orquitis con efectos deletéreos sobre el tejido testicular en estudios *post mortem*, con confirmación de virus en los testículos. El mecanismo de infección celular del SARS-CoV-2 es similar al del SARS-CoV, como consecuencia

de las interacciones entre la proteína de la espiga y el receptor celular –la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Estudios previos demostraron expresión alta de estos receptores en células germinales y células somáticas del tejido testicular, de modo que los testículos serían vulnerables a la infección. En la presente revisión narrativa se resume la evidencia disponible acerca de los efectos de la COVID-19 sobre el sistema reproductor masculino.

Receptores celulares asociados con el proceso infeccioso

Varias investigaciones demostraron expresión diferente de los receptores ECA2 en distintos tejidos humanos, sobre todo en función de los estudios con secuenciación de ARN. Estos trabajos confirmaron expresión alta de ECA2 en las células de Leydig y en las células de los túbulos seminíferos, además de expresión alta en las células germinales. También se observó que el tejido testicular es el que expresa la mayor concentración de receptores ECA2, en comparación con otros tejidos humanos, con niveles incluso más altos que los que se comprueban en tejido pulmonar, el principal órgano afectado por SARS-CoV. En cambio, la expresión de receptores es baja en la próstata y la vejiga. Los hallazgos aportan evidencia de que los testículos son vulnerables a la infección por SARS-CoV-2.

Además de los receptores ECA2, la expresión de la proteasa transmembrana (*transmembrane serine protease 2* [TMPRSS2]) es igual de importante para la infección. Esta proteasa es responsable de la fragmentación de la proteína S viral, con lo cual se favorece la fusión y la invasión de las células del organismo. Se demostró expresión baja o extremadamente infrecuente de receptores ECA2 en simultáneo con TMPRSS2 en tejido testicular, a diferencia de la elevada expresión simultánea en neumocitos y células nasales epiteliales, un hecho que explica la frecuencia de síntomas respiratorios en el contexto de la COVID-19. La expresión de ambas proteínas también es alta en íleon, corazón y riñones, un hecho que explica las manifestaciones gastrointestinales, cardíacas y renales de la enfermedad.

En consecuencia, la infección por SARS-CoV-2 en el sistema reproductor masculino es muy poco probable. Cabe destacar, sin embargo, que el virus puede encontrar otras formas para infectar a las células de organismo, no relacionadas con la expresión de receptores ECA2 y de TMPRSS2.

Presencia de SARS-CoV-2 en semen y otras secreciones

No se detectó SARS-CoV-2 en semen de pacientes infectados, por medio de RT-PCR. Sin embargo, en los estudios se incluyeron números reducidos de pacientes y la mayoría de ellos cursaban el período de recuperación de la enfermedad, alrededor de 30 días después del inicio de los síntomas. No obstante, el 19% de los enfermos refirió dolor testicular. En un trabajo con 38 enfermos internados



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

por COVID-19, 15 pacientes en la fase aguda, se encontró virus en el semen de 6 de ellos (15.8%), en comparación con 8.7% de los enfermos en fase de recuperación. Se observaron niveles más altos de virus por períodos prolongados en los pacientes con enfermedad grave.

Función gonadal en pacientes con COVID-19

Solo en un estudio se evaluó la función gonadal por medio del perfil hormonal; en comparación con sujetos sanos, los pacientes infectados presentaron niveles aumentados de hormona luteinizante (LH) y cociente reducido entre testosterona y LH, como posible indicador de efectos gonadales tóxicos. Sin embargo, en el estudio se analizaron pacientes con enfermedad moderada a grave y se sabe que los trastornos febriles pueden alterar la función gonadal, de modo que los cambios observados podrían ser atribuibles a la hipertermia y no específicamente a COVID-19. En ningún estudio se realizó análisis seminal, de modo que no se conocen los efectos del virus sobre la fertilidad. El virus de las paperas y otros virus se asocian con efectos gonadales directos, motivo por el cual los posibles efectos del SARS-CoV-2 deben ser mejor estudiados.

Conclusión

Como para cualquier otra enfermedad emergente, existen más sospechas e hipótesis que certezas acerca de los posibles efectos de la COVID-19 sobre el sistema reproductor masculino. Si bien el virus fue detectado en semen de pacientes infectados, las consecuencias de este hallazgo sobre el sistema reproductor masculino deberán ser estudiadas en el futuro.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166936

3 - Asociación entre el Consumo de Cannabis y la Función Testicular en los Hombres: Reseña Sistemática y Metanálisis

Belladelli F, Del Giudice F, Eisenberg M y colaboradores

IRCCS Ospedale San Raffaele; University Vita-Salute San Raffaele, Milán, Italia; Stanford University, Stanford, EE.UU.

[The Association between Cannabis use and Testicular Function in Men: A Systematic Review and Meta-analysis]

Andrology 9(2):503-510, Mar 2021

El número y la calidad de los estudios centrados en el consumo de cannabis y la salud reproductiva y sexual son limitados. El presente metanálisis no identificó una asociación entre el consumo de cannabis y la función testicular (deterioro de la calidad del semen en general, o de la morfología), con el consumo de cannabis.

Se estima que aproximadamente el 15% de las parejas presentan infertilidad (incapacidad de concebir después de un año de intentos), y la infertilidad por factor masculino contribuye aproximadamente al 50% de los casos. El cannabis o marihuana es una de las drogas más consumidas y fue involucrada

en el deterioro de la fertilidad. Sin embargo, su efecto sobre los parámetros del semen y los perfiles hormonales reproductivos no se dilucidó completamente. El componente activo del cannabis es el D9-tetrahidrocannabinol (THC), que se une a los receptores cannabinoides presentes en el cerebro, el sistema nervioso y, entre otros lugares, los órganos reproductores. La mayoría de los consumidores de cannabis son hombres en edad reproductiva, y la bibliográfica existente es contradictoria en cuanto a la asociación entre el consumo de cannabis y la función testicular. En efecto, las reseñas y los estudios recientes en animales y seres humanos indicaron que el cannabis es perjudicial para la fertilidad masculina, la calidad del semen y los niveles hormonales. Por el contrario, otros autores no documentaron cambios en los parámetros del semen ni en los niveles de testosterona entre los consumidores de cannabis. Además, muchos estudios se realizaron en hombres con un consumo muy elevado de cannabis y, por ende, es posible que los resultados no se puedan generalizar a todos los usuarios. El objetivo de esta reseña sistemática y metanálisis fue evaluar críticamente la bibliografía existente para determinar la asociación entre el consumo de cannabis y la función testicular (los parámetros del semen, la testosterona y gonadotropinas).

Materiales y métodos

Este metanálisis se realizó según las normas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para resumir los datos y evaluar la calidad y la validez de estos. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en PubMed, Embase y Cochrane, desde el inicio hasta enero de 2020, para identificar a los estudios que evaluaron el consumo de cannabis, el análisis del semen y los perfiles hormonales. Este análisis se limitó a los datos recogidos en los artículos originales que examinaron a los hombres que consumieron cannabis, y sobre los que se contaba con datos referidos al análisis de semen o los perfiles hormonales (testosterona, hormona foliculoestimulante [FSH]/hormona luteinizante [LH]). Los estudios se consideraron elegibles si las poblaciones de control internas o externas incorporadas estaban definidas por hombres de edad similar (edad > 18 años) que nunca habían consumido cannabis, y que también presentaron análisis de semen o perfiles hormonales (testosterona, FSH/LH). También se revisaron las referencias bibliográficas de los estudios incluidos en busca de artículos pertinentes. Se incluyeron y evaluaron críticamente 9 estudios originales de cohortes retrospectivos basados en la población, un estudio original de cohortes prospectivo poblacional y 2 ensayos transversales (Nivel de evidencia: III-2).

Se evaluó el riesgo de sesgo mediante el instrumento *NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*. El sesgo de publicación se comprobó mediante la evaluación visual del gráfico de embudo de Deeks.

Los datos se agruparon mediante un modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios según la

heterogeneidad de los estudios incluidos. Se calculó el *risk ratio* (RR) agrupado, con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%), de tener cualquier anomalía espermática, así como las diferencias medias estandarizadas de testosterona, FSH y LH entre los consumidores y los no consumidores de cannabis, y el análisis de metarregresión según la edad y el año de publicación.

Resultados

Se evaluaron 9 estudios que incluyeron 4014 hombres con datos del semen y 4787 con datos hormonales. Cuatro de ellos se utilizaron en el análisis de los parámetros del semen, 6 para el análisis de la testosterona y 4 para el de gonadotropinas. De los nueve estudios incluidos, 5 se realizaron en Estados Unidos, 3 en Europa (Dinamarca, Reino Unido e Italia) y 1 en Jamaica.

En total, entre los 1158 consumidores de cannabis, el 44.9% (n = 520) presentó alteraciones en los parámetros del semen, en comparación con el 24.5% (n = 699) de los 2856 no consumidores. Con respecto a los niveles de testosterona, hubo un total de 1717 consumidores de cannabis y 1458 no consumidores, mientras que los niveles de LH y FSH se evaluaron en 735 consumidores de cannabis y 823 no consumidores. Los resultados de la regresión demostraron que el año de publicación influyó en los efectos generales del consumo de cannabis sobre los parámetros del semen y los niveles de testosterona, mientras que la edad afectó a los parámetros del semen y a los niveles de FSH.

Los 6 estudios que analizaron los parámetros del semen (con la utilización de los valores de referencia de la 5ª edición de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) informaron de la asociación de cualquier alteración en los parámetros seminales con el consumo de cannabis, con un rango de estimaciones de RR de 0.829 a 1.502. El RR agrupado entre los consumidores de cannabis para cualquier parámetro anormal del semen fue de 1.159 (IC 95%: 0.840 a 1.599, $p = 0.369$), con indicios de heterogeneidad entre los estudios ($Q = 19.4813$ [df = 3], $p = 0.0002$; $I^2 = 84.60\%$). Se realizó un subanálisis de los 3 estudios con datos de morfología (es decir, hombres con < 4% de espermatozoides morfológicamente normales). El riesgo relativo combinado de morfología anormal con el consumo de cannabis según un modelo de efectos aleatorios fue de 0.899 (IC 95%: 0.557 a 1.451, $p = 0.663$), con una considerable heterogeneidad entre los estudios: $Q = 12.9128$ (df = 2), $p = 0.0016$; $I^2 = 84.51\%$.

Los 8 estudios que analizaron los niveles de testosterona en relación con el consumo de cannabis presentaron estimaciones de diferencias medias estandarizadas de -2.259 a 0.192. La diferencia media estandarizada agrupada entre los niveles de

testosterona de los consumidores de cannabis y de los no consumidores fue de -0.139 (IC 95%: -0.413 a 0.134; $p = 0.318$), con datos de heterogeneidad entre los estudios ($Q = 39.1372$ [df = 5], $p < 0.0001$; $I^2 = 87.22\%$).

Los 5 estudios que analizaron los niveles séricos de FSH y LH en relación con el consumo de cannabis informaron de estimaciones de diferencias medias estandarizadas de -3.207 a 0.136 para la LH y de -0.718 a -0.000000160 para la FSH. Para la FSH, la estimación de la diferencia media estandarizada agrupada fue de -0.142 (IC 95%: -0.243 a -0.0425, $p = 0.005$), con ausencia de heterogeneidad considerable entre los estudios ($Q = 10.3188$ [df = 3], $p = 0.0160$; $I^2 = 70.93\%$). Para la LH, la estimación de la diferencia media estandarizada agrupada fue de -0.318 (IC 95%: 0.810 a 0.175; $p = 0.206$), con una considerable heterogeneidad entre los estudios ($Q = 28.3352$ [df = 3], $p < 0.0001$; $I^2 = 89.41\%$).

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados del presente metanálisis no identificaron una asociación entre el consumo de cannabis y la función testicular. Específicamente, el presente análisis no pudo demostrar un deterioro de la calidad del semen en general, o de la morfología, con el consumo de cannabis. En cuanto a la asociación del cannabis con las hormonas reproductivas, los niveles totales de testosterona no difirieron significativamente entre los consumidores y los no consumidores de cannabis. Los niveles de LH no fueron diferentes entre los consumidores y los no consumidores de cannabis, mientras que los niveles de FSH fueron más bajos en los consumidores de cannabis en comparación con los no consumidores. Si bien los efectos del cannabis sobre los niveles de FSH fueron estadísticamente significativos, los cambios fueron cuantitativamente pequeños, por lo que la importancia clínica es incierta. Mediante un análisis de metarregresión se descubrió que el año de publicación se asoció con el riesgo relativo de consumo de cannabis y la alteración de los parámetros del semen, así como las diferencias medias estandarizadas en los niveles de testosterona en consumidores y no consumidores de cannabis, lo que indica una tendencia temporal en las asociaciones informadas. Es importante destacar que la ausencia de correlaciones negativas entre el consumo de cannabis y la calidad del semen no implica una prueba de seguridad.

La bibliografía existente es heterogénea en la descripción de las asociaciones entre el cannabis y la fertilidad masculina. En particular, los estudios actuales son contradictorios, ya que algunos demostraron una posible relación entre el consumo de cannabis y las alteraciones del semen, mientras que otros no lo hicieron.

La literatura es igualmente discordante en cuanto al efecto del consumo de cannabis sobre los niveles totales de testosterona. La mayoría de los estudios del presente análisis indican que no hay diferencias

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

en los niveles de testosterona entre consumidores y no consumidores de cannabis, aunque, varios mostraron un efecto significativo.

La asociación entre el cannabis y las gonadotropinas también es mixta en la bibliografía, con estudios que demostraron vinculaciones positivas, negativas y ausentes. Las poblaciones estudiadas también variaron. La mayoría de los estudios evaluaron a hombres jóvenes (18-37 años), pero dos trabajos evaluaron a hombres de hasta 50 años. Las poblaciones también fueron heterogéneas con respecto al reclutamiento. En efecto, 3 estudios incorporaron a hombres de clínicas de fertilidad, y 2 a hombres de campus universitarios, lo que complica las comparaciones entre las investigaciones.

Se mencionan diversas limitaciones. En primer lugar, en la mayoría de los trabajos no se informó de los perfiles de consumo de cannabis, lo que restringe la interpretación de los resultados, ya que las diferencias en la frecuencia y la cantidad de consumo de cannabis son comunes. Esta variabilidad en los perfiles de consumo de cannabis también impidió el examen de un efecto dependiente de la dosis del consumo de cannabis. Además, si bien se utilizó una categorización de la calidad del semen según los valores de referencia de la OMS, no fue posible excluir la posibilidad de una diferencia entre los consumidores y los no consumidores de cannabis si se analizan los valores actuales de las variables del semen. Además, la falta de utilización del embarazo como criterio de valoración limitó la capacidad de evaluar los efectos del consumo de cannabis sobre los criterios clínicos reproductivos más importantes. Además, los métodos de reclutamiento pueden dar lugar a un sesgo, ya sea relacionado con la edad o con el lugar de incorporación (por ejemplo, universidades frente a clínicas de fertilidad). Por último, todos los estudios utilizaron el consumo de cannabis autoinformado, que puede no ser fiable debido al estigma social o al miedo a las repercusiones.

En conclusión, actualmente, el número y la calidad de los estudios centrados en el consumo de cannabis y la salud reproductiva y sexual son limitados. Sin embargo, la presente reseña sistemática y metanálisis indicó un efecto clínico insignificante del consumo de cannabis sobre la función testicular. Debido al escaso número de estudios y a la heterogeneidad de los existentes, no fue posible excluir un efecto potencial del cannabis sobre la función testicular, y el análisis actual no brinda pruebas de seguridad. Es necesaria la realización de más estudios en poblaciones diversas, con información detallada sobre el consumo de cannabis, para examinar más a fondo la asociación entre el cannabis y la salud reproductiva masculina.

4 - Influencia de la Incontinencia Urinaria en las Caídas: Revisión Sistemática y Metanálisis

Moon S, Chung H, Cho S y colaboradores

Hallym University College of Medicine, Seúl, Corea del Sur

[The Impact of Urinary Incontinence on Falls: A Systematic Review and Meta-analysis]

PLoS One 16(5):1-18, May 2021

La incontinencia urinaria es un factor de riesgo para las caídas accidentales frecuentes en la población general y, en especial, en pacientes mayores de 65 años.

La proporción de adultos mayores de 65 años en la población general ha aumentado en todo el mundo junto al incremento mundial en la expectativa de vida. Esto ha conducido, también, al aumento del riesgo del síndrome geriátrico (SG), definido como un espectro de trastornos multifactoriales que afectan a los ancianos vulnerables ante condiciones ambientales cambiantes.

Los 5 trastornos del SG de mayor prevalencia son las caídas, la incontinencia, las úlceras por decúbito, el delirio y el deterioro funcional, que se asocian con alta morbilidad y menor calidad de vida. En el SG, las caídas ocupan un lugar relevante en la salud pública, ya que requieren atención médica. La Organización Mundial de la Salud define a las caídas como los "eventos que dan por resultado que una persona termine en el piso o en otro nivel inferior". En general, estos eventos son recurrentes; se estima que la mitad de los individuos afectados experimenta una nueva caída dentro del año de ocurrida la anterior. Aproximadamente, el 35% de las personas mayores de 65 años sufre caídas cada año, prevalencia que aumenta con la edad; incluso, una caída menor puede dar origen a fracturas, con riesgo de internación e incremento de los costos en salud. El riesgo de caídas limita la calidad de vida de los pacientes y crea temor en la familia y los cuidadores.

El análisis de la asociación entre las caídas accidentales y otros trastornos del SG es importante clínicamente para prevenir las caídas. El SG afecta a hombres y mujeres; no obstante, la incontinencia urinaria (IU) es más frecuente en las mujeres y su prevalencia aumenta con la edad. Se estima que cerca 20 000 000 de mujeres y 6 000 000 de hombres en los EE.UU. experimentan IU durante su vida. También se ha informado que este trastorno afecta al 11% a 34% de los hombres mayores de 60 años, al 13% a 50% de las mujeres de la misma edad y al 43% a 80% de las personas que residen en geriátricos. Muchos de estos pacientes evitan la consulta por IU debido al estigma social que este trastorno conlleva.

Varios estudios epidemiológicos han analizado la asociación entre la IU y las caídas, pero los resultados no han sido concluyentes. Los autores llevaron a cabo este metanálisis con el objetivo de determinar la solidez de esta asociación con base en una revisión exhaustiva de la bibliografía.

Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en la bibliografía de acuerdo con las recomendaciones *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). El protocolo del metanálisis se incorporó en el registro PROSPERO. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Embase y *Web of Science*, y se restringió a artículos en inglés publicados hasta diciembre de 2020.

Los criterios de inclusión fueron una edad > 50 años o una edad promedio > 60 años; participantes con IU; controles sin IU; incidencia de caídas como criterio de valoración y diseño de estudio de casos y controles o de cohorte.

Los investigadores utilizaron la herramienta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Exposures* (ROBINS-E) para evaluar la calidad metodológica de los estudios. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Las *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se calcularon con el método de Mantel-Haenszel en un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad de los estudios se estimó con el estadístico I^2 ($I^2 > 50\%$ se consideró indicativo de heterogeneidad). El sesgo de publicación se estableció con un diagrama en embudo y la prueba de Egger. También se realizó un análisis de sensibilidad.

Resultados

Inicialmente se identificaron 1427 publicaciones. Luego del proceso de exclusión, se incorporaron 38 estudios al metanálisis, con 230 129 participantes; el 27% ($n = 63\ 618$) había presentado caídas accidentales. La definición de "caída" difirió entre las publicaciones. La mayor fuente de sesgo en los estudios (14/38) fue la falta de ajuste para los potenciales factores de confusión.

En el modelo de efectos aleatorios, el OR general para el riesgo de caída en presencia de IU fue del 1.62 (IC 95%: 1.45 a 1.83; $I^2 = 96.0\%$). El diagrama en embudo y la prueba de Egger no mostraron sesgos de publicación. El análisis de sensibilidad mostró OR repetidamente significativos, entre 1.55 y 1.67, después de la exclusión individual de cada estudio. Después de excluir a los 14 estudios con riesgo crítico de sesgos, el OR fue de 1.46 (IC 95%: 1.38 a 1.56; $I^2 = 76.5\%$).

En el análisis por subgrupos estratificados por edad, sexo, tipo de caída y clase de IU, se halló una asociación significativa entre la IU y las caídas en participantes mayores de 65 años (OR: 1.59; IC 95%: 1.31 a 1.93), tanto en hombres (OR: 1.88; IC 95%: 1.57 a 2.25) como en mujeres (OR: 1.41; IC 95%: 1.29 a 1.54). En el análisis del subgrupo de 34 estudios que definieron la caída como un evento o más, el OR para la asociación entre IU y caídas fue de 1.61 (IC 95%: 1.42 a 1.82; $I^2 = 96.3\%$). En los 9 estudios que definieron la caída como > 2 eventos, el OR fue de 1.63 (IC 95%: 1.49 a 1.78; $I^2 = 40.6\%$).

Se hallaron asociaciones significativas entre la IU y las caídas también en los pacientes con urgencia miccional (OR: 1.76; IC 95%: 1.15 a 1.70) y en aquellos con incontinencia de esfuerzo (OR: 1.73; IC 95%: 1.39 a 2.15).

Discusión y conclusiones

Aunque se acepta que la IU es un factor de riesgo de caídas accidentales, especialmente en pacientes ancianos, la fuerza de esta asociación ha variado, dada la heterogeneidad de los diseños metodológicos, las poblaciones y las definiciones utilizadas en estudios previos de estimación de riesgo. Esta revisión sistemática y metanálisis se llevó a cabo para analizar en forma exhaustiva los datos existentes. Los resultados indicaron una asociación positiva, con un OR en exceso del 65%, para al menos un evento de caída en personas con IU, en comparación con aquellas sin incontinencia. El análisis de los participantes que se habían caído > 2 veces también mostró una correlación positiva, incluso con mayor riesgo. El análisis por subgrupos determinó que el OR para las caídas aumentó un 59% en sujetos mayores de 65 años con IU, en comparación con aquellos sin esta enfermedad. Estos datos señalaron una asociación aun mayor que la informada en estudios previos.

Los investigadores también analizaron las clases de IU vinculadas con las caídas y hallaron que estas sucedían más frecuentemente con la urgencia miccional que con la incontinencia de esfuerzo. Se ha propuesto la hipótesis que la urgencia miccional produce ansiedad y la necesidad imperiosa de llegar a un sanitario, lo que aumenta el riesgo de caídas accidentales, pero esto no fue confirmado de manera congruente.

La IU constituye una preocupación para los adultos mayores y puede llevar al aislamiento y la pérdida de autoestima. Las investigaciones previas también identificaron otros factores de riesgo de caídas, como la edad avanzada, el sexo femenino, los trastornos visuales y cognitivos y un bajo índice de masa corporal.

Pocas investigaciones se han centrado en la relación causal entre la IU y las caídas. Una de las hipótesis propuestas sostiene que la urgencia miccional lleva a cambios en algunos parámetros de la marcha, como cambios en la velocidad, variación de la longitud de los pasos y modificaciones en la base de sustentación, que pueden asociarse con mayor riesgo de caídas. Es decir, el deseo de orinar junto con las limitaciones en la movilidad parecen ser las causas de mayor riesgo de caídas en pacientes adultos mayores con IU. Sin embargo, esta hipótesis no se sostiene en el caso de la incontinencia de esfuerzo. También se reconoce una asociación entre las caídas y síntomas del tracto urinario inferior en general.

Según los autores, dados los hallazgos positivos acerca de la relación entre la IU y las caídas, las intervenciones terapéuticas eficaces para la primera pueden reducir el riesgo de las segundas, especialmente en los pacientes de edad avanzada. El entrenamiento vesical, la micción programada y oportuna y las modificaciones ambientales (por ejemplo, ubicar un orinal junto a la cama) pueden disminuir el riesgo de caídas.



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

Las investigaciones sobre el tema con frecuencia no incluyen los factores de confusión, como la presencia de comorbilidades (clínicas, neurológicas, urológicas, osteopenia, sarcopenia, etc.), los efectos de la administración de múltiples fármacos (antihipertensivos, psicotrópicos, anticonvulsivos, sedantes, entre otros) y la presencia de SG.

Los investigadores señalan que algunas de las fortalezas del metanálisis fueron, en primer lugar, que se efectuó una revisión sistemática exhaustiva para identificar los estudios relevantes; en segundo lugar, la rigurosidad que se empleó en el protocolo de metanálisis; en tercer lugar, la identificación de la IU como factor de riesgo y, por último, la ausencia de sesgos de publicación. También, los autores señalan algunas limitaciones: la heterogeneidad significativa de los estudios seleccionados, su calidad variable, los criterios disímiles para el informe de los resultados y que no se consideró la gravedad de la incontinencia.

En conclusión, la IU es un factor de riesgo de caídas accidentales frecuentes en la población general y, en especial, en los pacientes mayores de 65 años.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167874

5 - Prevalencia y Factores Relacionados con la Incontinencia Urinaria en Mujeres de Edad Avanzada en todo el Mundo: Reseña Sistemática y Metanálisis de Estudios de Observación

Batmani S, Jalali R, Mohammadi M, Bokaei S

Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Irán

[Prevalence and Factors Related to Urinary Incontinence in Older Adults Women Worldwide: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies]

BMC Geriatrics 21(212):1-17, Mar 2021

Según este metanálisis que incluyó a 29 estudios con 518 465 personas de 55 a 106 años, la incontinencia urinaria en mujeres de edad avanzada en el mundo fue del 37.1%. La mayor prevalencia se registró en las mujeres de edad avanzada de Asia, con un 45.1%.

Según la *International Association of Urinary Incontinence (ICS)*, se denomina incontinencia urinaria (IU) a cualquier escape involuntario de orina. En la población general, especialmente en los adultos mayores, la IU es común, ya que del 10% al 20% de todas las mujeres y el 77% de aquellas que viven en geriátricos presentan este trastorno. La prevalencia de IU entre las mujeres de edad avanzada se documentó en diferentes estudios, con una prevalencia general del 14% en los ensayos estadounidenses. En investigaciones realizadas en países europeos, la prevalencia de la IU se estimó en un 37%. En estudios realizados en diferentes regiones de Asia, la prevalencia de este trastorno en adultos mayores se calculó en 13% y en África, en 45.3%. En ensayos realizados en

países de Oriente Medio, la prevalencia de IU fue del 52%, mientras que en Irán varió entre el 33% y el 62%.

La IU provoca considerables efectos físicos (trastornos del sueño, infecciones urinarias), mentales (depresión y ansiedad) y sociales (impacto en la actividad laboral, el ejercicio físico y la función sexual), y la reducción de la calidad de vida.

La IU se divide en tres categorías: de esfuerzo, de urgencia y combinada. La IU de esfuerzo se refiere a la fuga de orina debida al aumento de la presión intraabdominal, como el ejercicio y la tos, que se debe a alteraciones en el funcionamiento de la uretra. Cuando hay una reducción del soporte anatómico debido a un traumatismo, el parto vaginal, la obesidad y el aumento de la presión intraabdominal por estreñimiento crónico, el levantamiento de objetos pesados y el ejercicio, se denomina incontinencia urinaria de urgencia, mientras que si se presentan juntos, se llama de tipo híbrido. La incontinencia de urgencia es más frecuente en los trastornos del sistema nervioso, como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y las lesiones de los nervios de la columna vertebral y la pelvis.

Este estudio, realizado en Irán, tuvo como objetivo examinar sistemáticamente y realizar un metanálisis de la prevalencia general de la IU en mujeres mayores de todo el mundo, y los factores relacionados que influyen en su presentación.

Métodos

Este informe es una reseña sistemática exhaustiva y un metanálisis de los resultados de la investigación sobre IU en personas de edad avanzada en todo el mundo mediante la búsqueda en Medline, *Cochrane Library Sciondirect*, *Embase*, *Scopus*, *ProQuest* y bases de datos persas, tales como, *iranmedex*, *magiran* y *SID*, desde enero de 2000 hasta abril de 2020. Los artículos en persa e inglés procedieron de estudios transversales y de artículos de casos y controles para seleccionar los factores que influyeron en la IU en mujeres adultas mayores que tenían los criterios de selección para ingresar en el metanálisis.

Para la evaluación de la calidad de los estudios y el riesgo de sesgo se utilizó la *Newcastle-Ottawa Scale*. En este metanálisis se incluyeron todos los artículos que obtuvieron 5 puntos o más (alta calidad). La heterogeneidad de los estudios seleccionados se midió mediante el índice I^2 y el procesamiento de los datos se realizó con el programa *Systematic Meta-Analysis*. La prueba de Begg y Mazumdar y su gráfico de embudo correspondiente se utilizaron con un nivel de significación de 0.1 para investigar el sesgo de publicación y el alto volumen de muestras incluidas en el estudio. Se utilizó la prueba de metarregresión para investigar los efectos de los posibles factores que influyen en la heterogeneidad de los estudios.

Resultados

La heterogeneidad de los estudios se investigó mediante el estadístico I^2 y pudo obtenerse el grado

($I^2 = 99.9\%$), que indica gran heterogeneidad en los trabajos incluidos, por lo que se utilizó el modelo de efectos aleatorios para combinar los resultados de los estudios. También, debido al gran tamaño de la muestra, el sesgo de publicación en las investigaciones se evaluó con la prueba de Begg y Manzumdar y con un nivel de significación de 0.1, lo que indicó que el sesgo de difusión no fue significativo en el presente estudio ($p = 0.252$).

En 29 estudios, con un tamaño de muestra de 518 465 personas, en el rango de 55 a 106 años, la IU en mujeres de edad avanzada en el mundo, según el metanálisis, fue del 37.1% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 29.6 a 45.4). La mayor prevalencia de IU en mujeres de edad avanzada fue en Egipto, con un 80% (IC 95%: 72.2 a 86) en 2020, mientras que la menor prevalencia de IU en mujeres de edad avanzada fue en México, con un 9.5% (IC 95%: 8 a 11.2) en 2017. En el análisis de subgrupos por continente, la mayor prevalencia de IU se registró en las mujeres de edad avanzada de Asia, con un 45.1%.

La metarregresión también demostró que al aumentar el tamaño de la muestra y el año del estudio, la prevalencia general de IU en las mujeres adultas mayores del mundo disminuía y aumentaba, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Según los autores, los factores más importantes que influyen en la incidencia de IU en las mujeres mayores son la edad ($p < 0.001$), la obesidad ($p < 0.001$), la diabetes ($p < 0.001$), la educación ($p < 0.001$), la tasa de partos ($p < 0.001$), la hipertensión ($p < 0.001$), el tabaquismo ($p < 0.001$) y las infecciones urinarias ($p < 0.001$).

Discusión y conclusión

La IU es un trastorno muy común que suele aumentar con la edad en las mujeres. Disponer de información general sobre la prevalencia de este trastorno y la identificación de los factores de riesgo es útil e, incluso, necesario, ya que puede desempeñar un papel eficaz en la mejora de la calidad de vida y la salud general de la población.

Este metanálisis se realizó con los datos de 518 465 mujeres adultas mayores. La prevalencia de IU en este grupo fue del 37.1%. En un estudio realizado en Egipto (2020), la prevalencia de IU entre las mujeres mayores fue del 80%. Sin embargo, en mujeres mayores por continentes, la mayor prevalencia de IU se registró en Asia, con un 45.1%, en tanto que la menor prevalencia se registró en América, con un 25.8%. Al observar la prevalencia en diferentes regiones, los investigadores consideran que es posible concluir que la prevalencia de IU en diferentes poblaciones es completamente diferente, lo que puede deberse a las discrepancias culturales o a los instrumentos y métodos de estudio. También, puede indicar el efecto del factor etnorreligioso en la IU de las mujeres de los países asiáticos. La alta prevalencia de IU obtenida en este estudio muestra la necesidad de investigar y seguir este trastorno, debido al importante

impacto que genera, con la aparición de depresión y disminución de la calidad de vida de las mujeres de la tercera edad. Por ello, los autores destacan que es importante prestarle especial atención y realizar la pesquisa de la IU en los programas de atención y tratamiento en países como Irán.

Diversos estudios mencionaron diversos factores en la incidencia de IU en las mujeres, como la edad, la menopausia, el número de partos, la obesidad y la diabetes, entre los más importantes. La edad es uno de los factores más destacados en la prevalencia de IU. Los cambios relacionados con el sistema urinario inferior comprenden la disminución de la capacidad de la vejiga y la sensación de plenitud, la disminución de la tasa de contracción del músculo detrusor y de la resistencia de los músculos del suelo pelviano, y el aumento del volumen de orina residual. La menopausia, con la disminución de los estrógenos y el colágeno, reduce la elasticidad del músculo detrusor y produce cambios atróficos en los músculos del suelo pelviano, con lo que aumenta la IU en las mujeres. También, se demostró que la IU es más frecuente en las mujeres con más partos y partos vaginales. Ambos son los factores de riesgo más importantes para la IU en las mujeres. La obesidad es una enfermedad que exacerba la IU y puede ser provocada por el exceso de peso en el tracto urinario durante la vida. Diversos estudios demostraron una asociación entre la obesidad y la IU. El nivel de educación también se considera uno de los componentes del desarrollo individual y social y un factor preponderante en la salud personal, así como para aumentar la calidad de vida. Se informó que el aumento del nivel de educación es un factor importante para reducir la incidencia de IU. La diabetes puede provocar IU por diversos mecanismos. La hiperglucemia incrementa el volumen de orina y la actividad del músculo de la vejiga y, en última instancia, su disfunción. La citopatía diabética y el daño nervioso son otras de las complicaciones habituales. Las enfermedades respiratorias crónicas se asocian con síntomas como la tos, que puede provocar IU. Los trastornos del sistema nervioso se consideran un factor importante en la prevalencia de IU de urgencia. Las enfermedades mentales, el cáncer y vivir solo son factores establecidos de riesgo en algunas investigaciones.

Dado lo expuesto, los autores refieren que es necesario que los médicos y especialistas consideren a las mujeres adultas, en el grupo de 55 a 106 años, de acuerdo con los criterios recomendados por la ICS, para estandarizar los criterios y lograr que las estrategias de diagnóstico y tratamiento sean más eficaces.

Las limitaciones más importantes de la presente investigación fueron la heterogeneidad de los estudios, que pudo deberse al tamaño de la muestra, los grupos de edad, las zonas geográficas y las razas, entre otros factores.



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

En conclusión, según este metanálisis que incluyó a 29 estudios con 518 465 personas de 55 a 106 años, la IU en mujeres de edad avanzada en el mundo fue del 37.1%. La mayor prevalencia se registró en aquellas de edad avanzada de Asia, con un 45.1%. Dada la alta prevalencia de IU en mujeres mayores de todo el mundo, los responsables de las políticas de salud deben considerar y diagnosticar este trastorno en las mujeres mayores, y dar prioridad a las actividades de tratamiento y rehabilitación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/167877

6 - Más allá de los Antimuscarínicos: Revisión sobre las Opciones Farmacológicas e Intervencionistas para el Tratamiento de la Vejiga Hiperactiva en Varones

De Nunzio C, Brucker B, Madersbacher S y colaboradores

Sapienza University of Rome, Roma, Italia; New York University Langone Health, Nueva York, EE.UU.; Clinic Favoriten and Sigmund Freud Private University, Viena, Austria

[Beyond Antimuscarinics: A Review of Pharmacological and Interventional Options for Overactive Bladder Management in Men]

European Urology 79(4):492-504, Abr 2021

Se analizó la eficacia y la seguridad de los agonistas beta-3, la toxina botulínica-A y la estimulación nerviosa en varones con vejiga hiperactiva que no responden a los antimuscarínicos.

La vejiga hiperactiva (VH) se caracteriza por urgencia urinaria que afecta de forma significativa la calidad de vida del paciente. La prevalencia de este trastorno es similar en varones y mujeres, pero las características clínicas, la evaluación y el tratamiento difieren con el sexo. Inicialmente, al paciente con VH se le indica modificar el estilo de vida, y el comportamiento y el entrenamiento muscular. El tratamiento farmacológico se suele iniciar cuando estas medidas iniciales no controlan la VH. En estos casos, las normas internacionales recomiendan antimuscarínicos o agonistas beta-3 (Abeta-3) como tratamientos de primera línea; sin embargo, los Abeta-3 se utilizan como segunda línea terapéutica. Se ha observado que en un porcentaje sustancial de pacientes con VH, que reciben antimuscarínicos, no se logran controlar los síntomas de forma eficaz. En estos casos, se recomienda utilizar Abeta-3 u opciones mínimamente invasivas, como inyecciones de toxina botulínica A intradetrusor (TB-A), estimulación del nervio tibial posterior o estimulación del nervio sacro (ENS). Estas opciones terapéuticas alternativas han sido estudiadas y evaluadas principalmente en mujeres con VH. La eficacia y la

seguridad de las alternativas a los antimuscarínicos en varones con VH son escasas. El objetivo de la presente revisión sistemática fue evaluar la eficacia y la seguridad de las diferentes opciones de tratamiento en varones con VH en los que los antimuscarínicos no fueron eficaces para el control de los síntomas.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Embase, Scopus, *Web of Science*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* y *Cochrane Central Database of Systematic Reviews* para artículos publicados entre enero y octubre de 2020. Se consideraron las publicaciones en inglés, alemán, italiano, francés, holandés y griego, y los estudios realizados en seres humanos. Se consideraron los trabajos que incluyeron un análisis separado para varones y mujeres. También se examinaron las listas de referencias de los estudios seleccionados para identificar otros trabajos relevantes posibles. Se excluyeron los estudios que incluyeron pacientes neurogénicos, investigaron la disfunción neurogénica de la vejiga, se dirigieron exclusivamente a varones con obstrucción prostática benigna, usaron antimuscarínicos como monoterapia o incluyeron pacientes sometidos a cistoplastia o derivación urinaria. La presente revisión se realizó de acuerdo con las normas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).

Resultados

Se analizaron 24 estudios. El Abeta-3 mirabegron fue la opción farmacológica más investigada (12 de 24 estudios). Un análisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) efectuado en 2028 varones concluyó que el tratamiento con mirabegron fue más beneficioso en la población femenina que en los varones con VH en los que el tratamiento anterior no logró controlar los síntomas. Otro análisis que incluyó 5 ECA, realizados en 1187 pacientes, indicó que la administración de 50 mg de mirabegron se asoció con la reducción significativa de la frecuencia de micción diaria en comparación con placebo, con una diferencia significativa de -0.37 a favor del fármaco (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.74 a -0.01, $p < 0.05$). Un estudio prospectivo indicó que en sujetos con VH que no respondieron al tratamiento con antimuscarínicos, el empleo de 50 mg de mirabegron disminuyó de forma significativa los síntomas de VH y la incontinencia de urgencia, y aumentó de la calidad de vida de los pacientes. Un análisis agrupado de 3 ECA, que incluyeron a 1317 pacientes varones, demostró que la combinación de 50 mg de mirabegron y tamsulosina fue más eficaz que placebo para reducir el número de micciones por día (-0.27; IC 95%: -0.46 a -0.09; $p < 0.05$), los episodios de urgencia (-0.50; IC 95%: -0.77 a -0.22; $p < 0.05$) y el puntaje total de síntomas de VH (-0.66; IC 95%: -1.00 a -0.38; $p < 0.05$); además, aumentó el volumen evacuado (+10.76 ml; IC 95%: 4.87 a 16.64; $p < 0.05$).

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

Respecto de la seguridad, diversos estudios sugirieron el tratamiento con 50 mg de mirabegron es bien tolerado por los varones. Un trabajo indicó que la tasa de eventos adversos relacionados con el mirabegron fue del 17%, en tanto que menos del 2% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos provocados por este fármaco. Los autores aclaran que el mirabegron causa menos efectos adversos que los antimuscarínicos (17% frente a 21.4%). Se ha informado que los efectos adversos más frecuentes con el uso de mirabegron son la hipertensión arterial (3.9%), la xerostomía (2.7%), el estreñimiento (2.1%), la infección del tracto urinario (2.1%), la taquicardia (0.9%) y la retención urinaria (< 1%). La frecuencia de estos efectos adversos es similar en ambos sexos. La combinación de mirabegron y tamsulosina no se asoció con efectos adversos determinados.

Cinco estudios, 2 aún en curso, analizaron el papel de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) en varones con VH. Ninguno incluyó pacientes que no respondían al tratamiento con antimuscarínicos. Un estudio indicó que el tadalafilo fue más eficaz que la fesoterodina para reducir el número de micciones durante 24 h ($p < 0.001$), los episodios de urgencia ($p < 0.003$) y los de incontinencia de urgencia ($p < 0.001$). Además, la administración de tadalafilo se asoció con mejor calidad de vida que la fesoterodina. También se ha observado el tadalafilo disminuye las contracciones desinhibidas del detrusor en varones con VH. El empleo de 5 mg de tadalafilo ha demostrado ser seguro en varones con síntomas del tracto urinario inferior asociado con hiperplasia prostática benigna.

Solo 3 estudios evaluaron el papel de la TB-A en varones con VH; en general, se indicó que las inyecciones de TB-A fueron eficaces para el tratamiento de la VH en varones, por lo que puede considerarse como tratamiento de tercera línea. Respecto de la seguridad, un estudio indicó que la tasa de infecciones urinarias después del tratamiento con TB-A fue del 12.5%. Además, se observó una tasa más alta de autocateterismo intermitente limpio en varones, respecto de las mujeres, después de este tratamiento.

Un estudio prospectivo que incluyó a 20 varones con VH que no respondían a los antimuscarínicos indicó que la eficacia de la estimulación del nervio tibial posterior fue del 71%, pero se observó una interrupción marcada del tratamiento a largo plazo. Además, los únicos efectos adversos informados fueron sangrado leve y dolor temporal (principalmente, en el pie).

Una revisión sistemática y metanálisis concluyó que la ENS alivia los síntomas de la VH, por lo que debe ofrecerse a los pacientes no responden a los tratamientos farmacológicos. Otro trabajo indicó que la ENS es eficaz para tratar la VH, tanto en varones como mujeres; sin embargo, informó que los episodios diarios de incontinencia disminuyeron solo en varones, mientras que la gravedad de la incontinencia se redujo solo en las mujeres. La ENS se asocia con dolor en

el sitio del implante y con cambios indeseables en la estimulación. Las infecciones del sitio del implante variaron entre el 3.4% y 6.1%; también se informó riesgo de infección del tracto urinario (11%).

Discusión

Los investigadores consideran que si después de 8 a 12 semanas de tratamiento con antimuscarínicos los síntomas de VH no desaparecen por completo o aparecen efectos adversos, es necesario probar otro esquema terapéutico. La falta de respuesta al tratamiento con antimuscarínicos es frecuente y numerosos pacientes continúan presentando síntomas molestos y episodios de incontinencia a pesar de recibir estos agentes. Esta problemática es mayor en varones, ya que la eficacia y la seguridad de los tratamientos alternativos a los antimuscarínicos no se ha comprobado ni estudiado de manera masiva.

El comportamiento de la VH, al igual que la respuesta al tratamiento, no son similares en varones y mujeres. Los autores destacan que pocos estudios analizaron de manera exclusiva la respuesta a tratamientos alternativos en varones con VH. En investigaciones previas se indicó que numerosos pacientes con VH tratados con antimuscarínicos interrumpen el tratamiento por diversas razones, aunque no todas se conocen. La resistencia a los antimuscarínicos se asocia con diversos factores, como la disfunción urotelial, la sensibilización central y la disfunción autonómica, entre otros. La gravedad de los síntomas y la presencia de comorbilidades también se relacionan con la respuesta a los antimuscarínicos.

La presente revisión identificó que la administración de 50 mg de mirabegron es la única alternativa farmacológica a los antimuscarínicos estudiada en forma amplia en varones con VH. Este agente, solo o en combinación con tamsulosina, ha demostrado ser eficaz y seguro para el tratamiento de la VH en varones. El mirabegron está recomendado por la *European Association of Urology* para el tratamiento de la incontinencia urinaria en este grupo. Previamente, se demostró que la combinación de mirabegron con solifenacina también reduce los síntomas de VH y es segura en varones.

En pacientes con obstrucción prostática benigna o sin esta, la combinación de antimuscarínicos y Abeta-3 como tratamiento de primera línea o como terapia secuencial después del empleo de antimuscarínicos, debe considerarse la terapia farmacológica más adecuada. Considerando el papel de la inflamación y el síndrome metabólico en la patogenia de los síntomas de la VH en varones, se ha propuesto usar inhibidores de la PDE-5 en estos casos. En pacientes que no responden al tratamiento farmacológico, la TB-A es el único tratamiento mínimamente invasivo estudiado en varones con VH; sin embargo, el riesgo de retención urinaria aguda y la necesidad de autocateterismo intermitente limpio siguen siendo una preocupación y son mayores en varones, particularmente en pacientes sin cirugía

prostática previa. Existen pocas pruebas de la eficacia y la seguridad de la estimulación nerviosa en varones con VH que no responden al tratamiento con antimuscarínicos. La VH se relaciona con la obstrucción prostática benigna y con la cirugía prostática y, por lo tanto, ambas deben considerarse a la hora de elegir el tratamiento y evaluar su respuesta. En pacientes con VH y cirugía prostática pueden ser útiles las inyecciones de TB-A.

Los resultados del presente estudio destacaron la necesidad de estudiar diferentes opciones terapéuticas y combinaciones farmacológicas y no farmacológicas en varones con VH que no responden al tratamiento de primera línea. Según el registro de ensayos clínicos, están en curso más de 600 estudios clínicos sobre VH; sin embargo, la mayoría incluye mujeres o se realizan en poblaciones mixtas. Ya se han publicado resultados de la eficacia y la seguridad de un nuevo Abeta, vibegron, aunque la proporción de varones en esta población mixta fue baja.

Conclusión

La decisión sobre el tratamiento y la secuencia adecuada para los varones con VH que no responden a los antimuscarínicos debe basarse en pruebas, pero discutirse individualmente en función de la eficacia, los riesgos y las preferencias. En la actualidad, el mirabegron es la única alternativa a los antimuscarínicos que cuenta con pruebas sólidas que respaldan su eficacia y seguridad para el alivio de los síntomas de VH en varones que no responden a estos fármacos. El mirabegron puede combinarse con bloqueantes alfa, o antimuscarínicos, aunque estos aún no se han investigado en pacientes que no responden a los antimuscarínicos. Los datos iniciales sobre el papel de los inhibidores de la PDE-5 son alentadores, pero se requieren más pruebas, en tanto que respecto de la TB-A sugieren que en varones se indica como tratamiento intervencionista. Por último, las pruebas de la estimulación nerviosa invasiva o no invasiva es limitada para proporcionar recomendaciones.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167879



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

7 - Hiperplasia Prostática Benigna: ¿Qué Sabemos?

Devlin C, Simms M, Maitland N

BJU International 127(4):389-399, Abr 2021

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es consecuencia del agrandamiento benigno de la glándula prostática debido al crecimiento hiperplásico no regulado de los tejidos epiteliales y fibromusculares de la zona de transición y del área periuretral. La HBP es una enfermedad prevalente, con importantes repercusiones económicas y en el sistema de salud. Como la HBP es una enfermedad que aparece durante el envejecimiento, la incidencia y la prevalencia aumentan con la edad, pero su causa aún no se ha dilucidado completamente. Se propusieron diversas teorías sobre el papel de la genética, los andrógenos, las hormonas, las citoquinas, las quimioquinas y las células madre, pero no existen consenso sobre el o los factores que la inicial.

En esta reseña se presenta información sobre la prevalencia, los síntomas, las consecuencias sobre la salud y económicas y, especialmente, la fisiopatología de la HPB.

Se considera que el tamaño normal de la próstata es de 20 g, que se alcanza entre los 18 y 20 años. Los estudios histopatológicos de la próstata provenientes de autopsias demostraron que el porcentaje de hombres con diagnóstico histológico de HBP aumenta cada año, del 41% a 90%, y que el 50% de aquellos entre 51 y 60 años tienen características anatomopatológicas compatibles con esta enfermedad.

Los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) son los asociados más frecuentemente con la HPB; entre ellos, el escaso flujo de orina, la frecuencia miccional, la dificultad para iniciar el flujo, el goteo posmiccional y la nicturia (STUI de vaciamiento miccional). Mientras que otros trastornos, como la diabetes, las enfermedades neurológicas o las infecciones de las vías urinarias, en general pueden provocar los STUI, el agrandamiento de la próstata en la HBP provoca con mayor frecuencia los STUI de vaciamiento miccional. Las principales complicaciones asociadas con los STUI son las infecciones urinarias y los episodios de retención urinaria aguda.

En los pacientes se observa un impacto significativo en la calidad de vida debido a los síntomas y las complicaciones asociadas con los STUI provocados por la HBP. La nicturia, como consecuencia de la HPB, tiene gran impacto en el sueño de los pacientes y afecta los niveles de energía, la concentración y la productividad, y también tiene el potencial de afectar el sueño de la pareja. En los adultos mayores, la nicturia es un factor importante de riesgo de caídas, con la consiguiente morbilidad asociada con fracturas, traumatismos de cráneo e internaciones prolongadas.

Además, para la sociedad, la carga económica de esta enfermedad es significativa.

Se demostró una influencia hereditaria para la aparición de HBP, con un aumento del riesgo relativo de 3.3 de concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos en comparación con los dicigóticos y el incremento del riesgo de incidencia en hermanos con un inicio temprano de la enfermedad. Los factores genéticos específicos de riesgo variaron desde la pérdida del cromosoma Y hasta la acción de los polimorfismos de nucleótido único. Un estudio reciente y amplio de asociación del genoma completo no identificó significativos de susceptibilidad para la aparición de HPB.

Si bien el envejecimiento se considera esencial para la aparición de la HBP, otro factor es la presencia de andrógenos. El papel de las hormonas sexuales masculinas se evaluó ampliamente, pero el mecanismo exacto de acción o la importancia de su mecánica es motivo de debate. Los andrógenos, especialmente los derivados de la testosterona, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo funcional normal de la próstata. El modo principal de acción es mediante el factor de transcripción, el receptor de andrógenos (RA), que se localiza predominantemente dentro de las células epiteliales lumbinales. La expresión del RA puede regular en aumento (upregulation) en la HBP en comparación con el tejido sano; sin embargo, no hay pruebas que lo demuestren. Un paso clave en la vía de señalización del RA es la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), por medio de la enzima 5alfa-reductasa, en particular la isoenzima tipo 2. La DHT se une al RA con una afinidad 10 veces mayor que la testosterona. De este modo, aunque los andrógenos son necesarios para el desarrollo normal de la próstata, su papel en la patogénesis de la HBP continúa como motivo de debate. La supuesta importancia de los andrógenos se refleja en el uso clínico de los inhibidores de la 5alfa-reductasa (5alfaR) para el tratamiento de la HPB desde hace tiempo.

En general, los estrógenos actúan en oposición a los andrógenos, y se sugirió que podrían ser el principal desencadenante hormonal de la HBP. En estudios de observación en animales se halló que la dosis de estrógenos indujo la hiperplasia prostática murina. Los estrógenos, en particular el estradiol, actúan de forma similar a los andrógenos, pero por medio de sus propios receptores hormonales nucleares, el receptor de estrógenos alfa (REalfa) y beta (REbeta). Además, la aromataza celular convierte a los andrógenos en estrógenos; sin embargo, las pruebas son contradictorias: mientras que el REbeta ejercen un efecto proapoptótico, la activación del REbeta, mediante un agonista, provoca la apoptosis en los tejidos de la HBP. Sin embargo, todos los intentos de bloquear la influencia de REalfa o aromataza no produjeron resultados clínicos concluyentes en la HBP.

Se propuso un papel para la insulina en la HBP, ya que en estudios epidemiológicos se demostró mayor

incidencia de esta enfermedad en pacientes con diabetes. El efecto de la insulina en la próstata está mediado por el factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), cuyo receptor se expresa en niveles más altos en el estroma en los casos de HBP. El IGF-1 aumenta la proliferación de las células del estroma en la HBP y, también, ejerce un efecto paracrino sobre las células epiteliales vecinas.

La insulina/IGF-1 puede desempeñar un beneficio terapéutico potencial para la HBP y se demostró que el uso de metformina inhibe la proliferación de las células en esta enfermedad, pero se requieren más investigaciones.

Los cambios en el equilibrio de las hormonas sexuales son importantes en la HBP, pero parecen proporcionar el mecanismo de mantenimiento del proceso hiperplásico en lugar de ser el factor iniciador o causante de la enfermedad. Por ello, actualmente se considera que el proceso de inflamación (la inflamación crónica) y el papel de los factores de crecimiento son claves para la comprensión de la patogenia de la HBP.

La inflamación desempeña un papel clave, sobre todo porque un estudio reciente demostró que los macrófagos proinflamatorios inducen el aumento de la proliferación del estroma en el tejido de la HBP por medio de las vías de señalización.

Se estima que el proceso inflamatorio es el vínculo entre la causa inicial y la hiperplasia provocada por el factor de crecimiento y la remodelación de la glándula que se observa en la HBP.

El estímulo inicial del proceso inflamatorio se desconoce, pero hay varios propuestos; entre ellos, los estímulos bacterianos (*Escherichia coli*) o virales (virus del papiloma humano, herpes simplex), los cambios hormonales, los factores alimentarios, las respuestas autoinmunes y el reflujo urinario en los conductos colectores de la próstata.

El estímulo inicial provoca la activación de las células T que liberan citoquinas e interleuquinas (IL), responsables del daño celular, como el aumento de la expresión de IL-15 en las células del estroma, IL-17 de las células T, interferón-gamma en las células basales y del estroma e IL-8 en las células epiteliales.

Se considera que la IL-8 es clave, ya que induce la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)-2, que demostró ser un potente factor de crecimiento para las células estromales y epiteliales. Este proceso de activación de linfocitos, liberación de citoquinas e hiperplasia inducida por el factor de crecimiento actúa como un ciclo que se autoperpetúa, lo que conduce a inflamación crónica y al aumento progresivo del volumen de la próstata. Además, el constante proceso de remodelación provoca un ambiente hipóxico localizado, que estimula la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas ROS promueven la liberación de factores de crecimiento (FGF-2, FGF-7, factor de crecimiento y transformador beta-1) y la creación de un nuevo suministro vascular (por el factor de crecimiento del endotelio vascular).

La presencia de inflamación crónica no solo parece ser una causa de HBP, sino que puede conducir a la progresión de la enfermedad, con mayor tamaño de la próstata y más síntomas clínicos. A pesar del aparente papel clave que desempeña la inflamación en la HBP y las pruebas de los estudios *in vitro*, que demuestran la regresión de la HBP, la eficacia de las terapias antiinflamatorias sigue sin confirmarse en el ámbito clínico.

En 1978, McNeal sugirió que la HPB era un proceso de "renacimiento embrionario", similar a cuando las células epiteliales basales en la próstata embrionaria proliferan en respuesta a los factores de señalización del estroma. Estos factores, la mayoría de crecimiento, se asociaron con la edad y provocaron la formación de nuevas glándulas y nódulos hiperplásicos.

La HBP podría explicarse por el aumento del número total de células madre o por el incremento de su proporción, que se diferencian en células amplificadoras de tránsito (TA), lo que conduce a la hiperplasia de la próstata. Una hipótesis reciente para vincular estos mecanismos implica el reclutamiento de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea en la zona de transición de la próstata.

La hipótesis señala que una pequeña población de células madre en la próstata actúa como reservorio para reabastecer a las células más diferenciadas que murieron o se perdieron por una lesión. Las células madre se encuentran en la base de una jerarquía en la que se dividen asimétricamente para producir una nueva célula madre y una célula TA regeneradora del tejido.

Las células TA se diferencian, a su vez, en células basales comprometidas (CB), que sustituyen a las células luminales cuando se pierden. Sin embargo, en la HBP se observaron niveles significativamente más altos de telomerasa en las células madre y TA en comparación con las células CB y luminales, mientras que no se observó actividad de la telomerasa en las células estromales; esto significa que las células "conductoras" de la hiperplasia podrían ser las células madre y TA y que la actividad de la telomerasa no es esencial para la hiperproliferación del estroma en la HBP, aunque no se intentó identificar un fenotipo de telomerasa de las células madre mesenquimales de las que deriva la población del estroma.

En la HPB con síntomas más leves, la terapia clínica es la primera opción. El tratamiento consiste en monoterapia o en la combinación de alfa bloqueantes e I5alfaR. Ambos tratamientos se recomiendan desde hace más de 20 años. Los alfa bloqueantes –por ejemplo, la tamsulosina y la alfuzosina– actúan sobre el músculo liso de la uretra prostática, relajándolo, y permiten un mejor flujo de orina. Los I5alfaR, como el finasteride y la dutasterida, inhiben la conversión de testosterona en DHT y disminuyen el impacto del RA en la proliferación celular. La combinación de ambos grupos demostró mejorar los síntomas generales. Sin embargo, los alfa bloqueantes no

tratan la causa de la enfermedad, por lo que después de 2 años de tratamiento su eficacia puede disminuir. También, causan efectos secundarios, como la hipertensión postural y la eyaculación retrógrada. Los I5alfaR demoran en hacer efecto, normalmente de 6 a 9 meses, y tienen un perfil de efectos secundarios que incluye la disfunción eréctil y la disminución de la libido y del volumen de eyaculación.

Tras años de investigación sobre el proceso patológico de la HBP, no se cuenta con una respuesta definitiva sobre los factores de inicio y mantenimiento de esta enfermedad. El tratamiento actual no se modifica desde hace años y el mecanismo de la enfermedad aún no se demostró, a pesar del retraso en el beneficio clínico con el tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167871

8 - Disfunción Eréctil en la Hiperplasia Prostática Benigna

Montiel-Jarquín A, Gutiérrez-Quiroz C, Loria-Castellanos J y colaboradores

Cirugía y Cirujanos 89(2):218-222, 2021

La disfunción eréctil (DE) es la imposibilidad de conseguir una erección suficiente o mantenerla para alcanzar una relación sexual satisfactoria. La prevalencia de hiperplasia prostática benigna (HPB) con DE varía entre el 5.2% y 40%; a su vez, los pacientes con HPB manifiestan tener DE entre 1.33 y 6.24 veces más que los pacientes sin HPB. La presencia de síntomas en el tracto urinario inferior (STUI) se correlaciona con la reducción en la frecuencia de la actividad sexual y en la satisfacción en esta. La prevalencia de DE aumenta con la edad: desde 5% en los pacientes de 40 años hasta 15% en los mayores de 70 años. En el 50% de los casos, la DE se diagnosticada aproximadamente a los 50 años y el 90% al llegar a los 80 años.

Para el diagnóstico de DE con frecuencia se utiliza el *International Index of Erectile Function* (IIEF-5), que muestra una fuerte correlación entre los STUI y la DE. El IIEF-5 es un cuestionario breve y autoadministrado, validado para poblaciones latinoamericanas, que evalúa la respuesta sexual masculina (deseo, erección, eyaculación, orgasmo), la satisfacción en la relación sexual y la satisfacción general, con un puntaje de 0 a 25 puntos (22-25: sin DE; 17-21: DE leve; 12-16: DE leve a moderada; 8-11: DE moderada; 5-7: DE grave).

Por su parte, la calidad de vida se evalúa con el cuestionario SF-12, que proporciona un perfil del estado de salud a partir de los 14 años. Es una herramienta validada, autoadministrada, que insume poco tiempo. Los ítems considerados en este cuestionario incluyen la funcionalidad física y social, el desempeño físico y emocional, la salud mental, la vitalidad, el dolor corporal y la salud general.

El objetivo de este estudio fue investigar la calidad de vida y el grado de DE en pacientes con HPB, sin

comorbilidades ni tratamiento quirúrgico previo, para analizar la influencia de la HPB sola sobre la DE.

El presente fue estudio transversal y descriptivo, realizado en pacientes con HPB, asistidos en forma ambulatoria en el Servicio de Urología de un hospital atención terciaria de Puebla, en México, entre julio y noviembre de 2019. Se utilizó un muestreo consecutivo por conveniencia. La muestra se formó con 89 pacientes. Fueron incluidos varones mayores de 40 años, con hipertrofia prostática (examen digital o ecográfico) y STUI de acuerdo con el *International Prostate Symptom Score* (IPSS). Fueron excluidos los pacientes con cáncer, enfermedades infecciosas o comorbilidades que afectarían la calidad de vida (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia), y aquellos sin una pareja sexual. Los participantes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Para el análisis de los resultados se utilizaron estadísticas descriptivas. La correlación entre la calidad de vida y la DE se calculó con el coeficiente de Spearman. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

De los 250 pacientes inicialmente incluidos, fueron excluidos 149 por presentar comorbilidades. El análisis se realizó en 101 pacientes. La media de edad fue de 66.5 ± 8.5 años (rango: 47 a 84 años). Los puntajes (media) obtenidos en el SF-12 para los dominios físico y mental fueron de 38.68 y 43.35, respectivamente. El 37.6% de los pacientes (38/101) recibieron el diagnóstico de DE leve (32.7%, leve a moderada; 14.9%, moderada; 13.9%, sin DE). El 48.5% de los pacientes recibía tamsulosina.

No se registró una correlación estadísticamente significativa entre el grado de DE y el dominio mental de la calidad de vida, aunque sí se observó una asociación sustancial entre el grado de DE y el dominio físico de la calidad de vida ($p = 0.004$).

En la HPB, el crecimiento de la próstata crea una compresión sobre la uretra posterior que resulta en la aparición de STUI, como nicturia, urgencia miccional, poliuria, sensación de vaciado incompleto, tenesmo vesical, reducción del calibre y disminución de la fuerza del chorro miccional. Los mecanismos fisiopatológicos de los STUI incluyen la reducción del óxido nítrico, la alteración en la transmisión de señales del GMP cíclico, la inflamación crónica, el desequilibrio de las hormonas esteroideas, el incremento en la actividad de la RhoA/Rho quinasa, la hiperactividad autonómica y la aterosclerosis pelviana. Estos mecanismos disminuyen la función de los nervios y el endotelio, ocasionan insuficiencia arterial, reducen el flujo circulatorio, producen lesión tisular por hipoxia, aumentan la proliferación del músculo liso prostático y causan hipertrofia vesical. Estos factores también afectan la función eréctil por

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

la reducción de la inervación y la disminución de la relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos.

El tratamiento de la HPB con DE incluye, en primer lugar, los inhibidores de la 5-alfa reductasa, fármacos antiandrogénicos que inhiben la enzima que transforma la testosterona en dihidrotestosterona. El finasteride disminuye las concentraciones de dihidrotestosterona entre el 60% y 70%. Los efectos adversos relacionados con la salud sexual abarcan la DE persistente, la pérdida de la libido, la disminución del volumen de eyaculación y la depresión. En segundo lugar, el tratamiento de la DE incluye el empleo de bloqueantes alfa selectivos de los receptores alfa1 en la próstata y el cuello vesical que, en general, relajan el músculo liso y favorecen la micción. La tamsulosina es el fármaco más utilizado de este grupo. Los efectos adversos incluyen la eyaculación retrógrada, los mareos, el síncope y la hipotensión. En tercer lugar, se indica psicoterapia, recomendada en todos los pacientes con DE para mejorar el cumplimiento terapéutico y reducir la ansiedad. Varios estudios han mostrado que los pacientes con HPB y DE presentan dificultades en sus relaciones sociales, trastornos emocionales, ansiedad, depresión, dolor crónico, fatiga, insomnio y disminución general de la vitalidad, con deterioro concomitante de la calidad de vida. Por último, en los pacientes con DE deben descartarse las comorbilidades que afecten la esfera sexual. Como parte del tratamiento integral, se recomienda implementar cambios en el estilo de vida, una dieta sana y la realización de actividad física adecuada.

El objetivo de este estudio fue investigar el impacto de la DE sobre la calidad de vida de los pacientes con HPB, discriminando la presencia de otras enfermedades que también impactan en la esfera sexual. En general, los resultados del presente ensayo concuerdan con los de investigaciones previas que informaron que la DE afecta negativamente la calidad de vida, en especial el ámbito físico. Los pacientes con DE mostraron menores puntajes de satisfacción personal, en particular en la vida sexual y la salud en general.

Los valores del IIEF-5 incluidos en este estudio fueron similares a los de otras investigaciones, lo que probablemente refleje la utilización amplia del tratamiento combinado con tamsulosina y finasteride, en lugar de la primera sola. La mayoría de los pacientes en esta cohorte presentaba DE leve.

En conclusión, la HPB repercute en la DE y disminuye la calidad de vida de los pacientes, especialmente el aspecto físico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167872

9 - Impacto del SARS-CoV-2 y la COVID-19 en la Reproducción Masculina y la Salud de los Varones

Patel D, Punjani N, Hotaling J y colaboradores

Fertility and Sterility 115(4):813-823, Abr 2021

Debido a la pandemia en curso, muchas parejas postergaron el intento de embarazo o retrasaron el cuidado de la fertilidad, que se reanudaron en la actualidad. A pesar de las numerosas publicaciones, aún quedan preguntas sin respuesta sobre el impacto del coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en la reproducción, específicamente en la salud reproductiva masculina.

Esta revisión proporciona una evaluación integral de la bibliografía disponible sobre el SARS-CoV-2, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y la salud y la reproducción en los varones.

Varios microorganismos, incluidas ciertas bacterias y virus, pueden afectar la función reproductiva masculina. La infección testicular directa puede ocasionar alteraciones cuantitativas y cualitativas en los espermatozoides. Los virus suelen llegar a los testículos a través de la diseminación hematogena. Además, ciertos virus pueden atravesar la barrera hematotesticular e, incluso, invadir las células testiculares. Una comprensión básica de la fisiología de la infección es esencial para conocer el impacto a corto y largo plazo del SARS-CoV-2 en la función reproductiva masculina. Ciertos virus, como el de las paperas, el de la inmunodeficiencia humana y el del Zika, adquieren importancia porque afectan el aparato reproductor masculino y pueden transmitirse por vía sexual.

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de la subfamilia de los coronavirus. Su envoltura tiene picos (*spike* o S) de 20 nm que, bajo microscopía electrónica, se asemejan a una corona. Las proteínas S son importantes para el reconocimiento de los receptores, la unión celular y la fusión durante la infección.

El ingreso celular del virus está mediado por las proteínas S y la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) de la célula huésped. Cuando la proteína S se une al receptor ECA2, la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que se encuentra en la superficie de la célula huésped, interviene en la escisión de la proteína S en subunidades S1 y S2. Este paso promueve la entrada viral, ya que tanto ECA2 como TMPRSS2 son necesarias para el ingreso. Una vez dentro de la célula, se libera el ARN y comienza la replicación y la transcripción del genoma viral.

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de pequeñas gotas respiratorias de las personas infectadas. El período de incubación de la COVID-19 varía de 1 a 14 días, más frecuente al quinto día posterior a la exposición inicial.

Uno de los desafíos para comprender el impacto de la infección en la salud reproductiva masculina es la variabilidad en la gravedad de la COVID-19 y

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

la respuesta inmune al SARS-CoV-2. Se planteó la hipótesis de que las viremias más altas provocan la diseminación hematogena al tracto reproductivo masculino y una enfermedad viral grave aumenta la respuesta inmune del huésped dentro de los testículos. Independientemente de los factores conocidos de riesgo, los varones tienen más probabilidades de presentar la enfermedad y con una evolución más grave. Algunas hipótesis se relacionan con la expresión diferencial de ECA2/TMPRSS2, con mayor expresión en los órganos masculinos específicos; niveles más elevados de andrógenos, que favorecen la evolución de una enfermedad más grave, y las diferencias inmunitarias innatas en las mujeres, que condicionan una enfermedad más leve.

La respuesta inmunitaria innata requiere el reconocimiento del SARS-CoV-2 como patógeno. Los macrófagos identifican los patrones moleculares y el ARN viral que activa la respuesta inmunitaria innata a través del interferón (IFN) 1. El SARS-CoV-2 puede evadir la respuesta inmunitaria mediante la inhibición de las vías de señalización del IFN. La activación posterior de las células *natural killer* contribuye a la respuesta inmunitaria innata mediante un mecanismo independiente del complejo de histocompatibilidad. La inmunidad adaptativa contra el SARS-CoV-2 inicialmente está mediada por la inmunidad celular a través de las células T *helper*, que liberan IFN-gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina-2. La liberación de citoquinas por parte de las células T *helper* activa a las células T citotóxicas que atacan y destruyen las células huésped infectadas. La inmunidad humoral es otro componente de la inmunidad adaptativa mediada por las células beta, cuya activación conduce a la producción de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M e IgG contra la proteína S.

Los primeros estudios epidemiológicos efectuados en China sugirieron una susceptibilidad significativa del sexo masculino a los síntomas graves de la COVID-19 y la mortalidad. También se observaron tendencias similares en otros países. Inicialmente, se consideró que esta susceptibilidad se confundía con un peor estado de salud en general, enfermedades crónicas y otros factores del estilo de vida, como el tabaquismo. Sin embargo, se propusieron otras dos teorías para explicar las diferencias observadas respecto del sexo. Primero, la ECA2 se encuentra en el brazo corto del cromosoma X, lo que podría explicar las diferencias en la expresión de ECA2 entre los diferentes sexos, aunque este hallazgo no fue congruente en la bibliografía. También se planteó la hipótesis del aumento de la expresión de ECA2 en mujeres, que protege contra los síntomas más graves de la COVID-19. La segunda teoría se basó en la asociación entre TMPRSS2 y la sensibilidad a los andrógenos. El elemento de respuesta androgénica es un promotor transcripcional de TMPRSS2, que se describió inicialmente en el contexto del gen de fusión *TMPRSS2-ERG* y la oncogénesis prostática. Se estima que los menores niveles de andrógenos circulantes

en las mujeres conducen a niveles más bajos de expresión celular de TMPRSS2 y a una regulación por disminución de este receptor del huésped.

Varios estudios exploraron el impacto de la infección en las hormonas reproductivas masculinas, aunque una limitación fue la ausencia de datos hormonales a largo plazo, así como de los niveles hormonales antes y después de la infección.

Aún no está claro si el sistema reproductor masculino es susceptible a la infección por SARS-CoV-2, principalmente porque una célula huésped individual necesita la expresión de ECA2 y TMPRSS2 para facilitar la entrada viral, y aún no se ha dilucidado con qué frecuencia se expresan. Para evaluar el impacto inmediato y a largo plazo de la COVID-19 en los testículos y la reproducción masculina es útil el examen histológico de los pacientes infectados, durante y después de la enfermedad. También se necesitan enfoques más sistemáticos para explorar el impacto en los testículos para aportar conocimientos moleculares y mecanísticos. La secuenciación de ARN unicelular (scRNA-seq) puede servir como herramienta útil para este fin.

La expresión de ECA2 y TMPRSS2 en las células testiculares es relativamente baja. Se observó expresión de ECA2 en espermatogonias y células de Leydig/Sertoli, también en espermátidas. Se halló que TMPRSS2 se expresa en niveles altos y ECA2 en niveles bajos en células madre espermatogoniales, y que las células de Sertoli tienen un nivel más alto de expresión de ECA2 y un nivel más bajo de expresión de TMPRSS2.

Un estudio que realizó autopsias en 2 hombres que fallecieron por COVID-19 mostró atrofia testicular en uno de ellos. En un estudio de 10 autopsias, se halló SARS-CoV-2 en las vías respiratorias, pero no en los testículos. Los hallazgos microscópicos mostraron desprendimiento de los espermatoцитos, elongación de las espermátidas e inflamación y vacuolización de las células de Sertoli, lo que sugirió lesión testicular aguda. En 2 casos se encontraron microtrombos multifocales, que también se hallaron en el tejido pulmonar, lo que sugiere que la lesión hipóxica también contribuye a un posible daño testicular. Un estudio similar examinó los testículos de 12 pacientes fallecidos por complicaciones por COVID-19. La reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 encontró un caso positivo para el virus en el testículo, pero la muestra de tejido testicular consistió predominantemente de tejido fibrovascular, con pocos túbulos seminíferos, lo que sugiere que la detección viral fue un contaminante de la sangre y no del interior de las células testiculares.

La información sobre el tropismo del SARS-CoV-2 para el epidídimo, las vesículas seminales y la próstata es limitada. Se sugiere que la expresión de ECA2 en las vesículas seminales es baja, y muy baja en epidídimo y próstata. Por el contrario, la expresión de TMPRSS2 es de baja a media en epidídimo, vesículas seminales y próstata.

La información sobre la detección de SARS-CoV-2 en el semen de los pacientes con COVID-19 es contradictoria. Se necesitan pruebas comunitarias a gran escala, de personas sintomáticas, con un abanico más amplio de gravedad de la COVID-19, así como en hombres asintomáticos, antes de que se pueda determinar si puede ocurrir la transmisión sexual del SARS-CoV-2.

Los datos sobre las repercusiones en los niños nacidos de hombres infectados por COVID-19 son limitados. La información actual sugiere un riesgo mínimo de transmisión vertical de la madre al recién nacido, si bien existe preocupación por la transmisión respiratoria al feto. En los pocos casos de transmisión vertical, se discute si fue transplacentaria o transcervical.

Respecto de los centros de atención reproductiva, los autores recomiendan consultar las normas existentes sobre la prestación de cuidados sobre fertilidad durante la pandemia. Una de las consideraciones más importantes con respecto al SARS-CoV-2 y la salud reproductiva masculina es la recolección, la manipulación y la conservación de las muestras de semen. Se deben realizar esfuerzos para evaluar a los pacientes en busca de posibles signos y síntomas de COVID-19 o de posible contacto estrecho previo a la recolección. Los laboratorios deben considerar la recolección fuera del sitio, si es posible, incluso en el hogar del paciente.

Aún siguen sin respuesta muchas preguntas con respecto al impacto a corto y largo plazo del SARS-CoV-2 en la salud reproductiva masculina. Según la información actual, la probabilidad de transmisión mediante el líquido seminal es muy baja. La información es muy limitada respecto del impacto de la infección por SARS-CoV-2 sobre las hormonas reproductivas masculinas y los parámetros del semen. Se necesita una evaluación comunitaria, a mayor escala, en muestras de semen y perfiles de hormonas reunidos de manera longitudinal. Dado que muchos centros de atención reproductiva reanudan la atención de la fertilidad a nivel mundial, los varones y sus parejas deben recibir el asesoramiento adecuado sobre qué se sabe y qué se desconoce sobre el SARS-CoV-2 y la salud reproductiva masculina.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/167875

10 - Tratamiento de los Síntomas del Tracto Urinario Inferior Asociados con Hiperplasia Prostática Benigna

Tubaro A, Speakman M, Witjes W y colaboradores

The Journal of Urology 205(4):1145-1152, Abr 2021

El registro europeo EVOLUTION, realizado por la *European Association of Urology Research Foundation*, tuvo como objetivo proporcionar

datos de la práctica diaria sobre el tratamiento farmacológico de los síntomas del tracto urinario inferior debido a hiperplasia prostática benigna (STUI-HPB) tanto en el entorno de la atención primaria como en los centros de referencia de urología.

El objetivo del presente estudio fue analizar los resultados de este registro para evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico en los STUI-HPB al medir su disminución, persistencia y agravamiento en el entorno de la práctica diaria.

El registro EVOLUTION incorporó pacientes varones, mayores de 50 años, que consultaron por STUI-HPB en centros de referencia de urología y de atención primaria en Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido. Se incluyeron pacientes tratados previamente (PTP) y no tratados previamente (PNTP), siempre que hubieran completado el *International Prostate Symptom Score* (IPSS). Los PNTP tenían un puntaje > 8 en el IPSS y no habían recibido tratamiento farmacológico para los STUI-HPB, incluidos bloqueantes alfa u otros fármacos indicados para estos síntomas, durante más de un mes antes de la inclusión al estudio y que no habían recibido inhibidores de la 5-alfa reductasa (5alfaR) durante más de 6 meses. Fueron excluidos los pacientes tratados previamente con terapias mínimamente invasivas o cirugías que involucraran la vejiga, la próstata o la uretra, y aquellos con antecedentes o comorbilidades.

La disminución, el alivio y la persistencia de los síntomas se definieron ante la reducción de más de 3 puntos en el puntaje del IPSS y con un puntaje < 8 o > 8 puntos, respectivamente. El empeoramiento de los síntomas se estableció ante el aumento de 3 puntos en la misma herramienta. La progresión clínica de los STUI-HPB se definió ante el aumento de 4 puntos en el IPSS, la presencia de retención urinaria, infecciones urinarias recurrentes, insuficiencia renal, incontinencia u otras.

Una vez indicado el tratamiento farmacológico, los PNTP fueron seguidos por 6, 12 y 24 meses. A los PTP se les indicó continuar el tratamiento o este se modificó de ser necesario, y fueron controlados a los 12 y 24 meses. El tratamiento farmacológico para los STUI-HPB lo eligieron el investigador y el paciente dentro de las opciones disponibles.

La población de análisis incluyó a todos los pacientes incluidos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y completaron la evaluación inicial con el IPSS.

En total se incluyeron 2175 pacientes, pero 337 fueron excluidos por diversas razones; el análisis final abarcó 1838 sujetos (575 PNTP y 1263 PTP). Un tercio de los participantes eran alemanes. La mayoría de los pacientes eran caucásicos.

En la cohorte de PNTP, el 65% había recibido el diagnóstico recientemente, en el 30% de los casos se había implementado una vigilancia activa y el 5.6% había interrumpido el tratamiento por distintas razones. No se observaron diferencias significativas

respecto de diagnósticos nuevos, vigilancia activa y abandono del tratamiento entre los PNTP diagnosticados y tratados por médicos generalistas o urólogos.

Los bloqueantes alfa fueron los fármacos más utilizados tanto en PNTP (69%) como en PTP (64.5%). La prescripción de medicación varió de manera significativa entre países, en tanto que las diferencias entre los médicos generalistas y los urólogos, dentro de cada país, fueron mínimas. Durante los 2 años que duró el registro EVOLUTION, la tasa de adhesión al tratamiento indicado fue del 76.5%, en el 14.3% de los casos se modificó el tratamiento y el 4.3% de los pacientes lo interrumpió.

Después de 24 meses, en el 70% de los PNTP y el 42% de los PTP, los síntomas disminuyeron. Según los investigadores, fue alta la probabilidad de que los pacientes de 50 a 59 años, en comparación con los de 80 a 99 años, y los sujetos con síntomas graves al inicio, en comparación con aquellos con síntomas moderados, informaran su disminución. En los pacientes con antecedentes de STUI-HPB de menos un año se observó mayor porcentaje de disminución de los síntomas respecto de aquellos con antecedentes de síntomas durante más tiempo (73.6% frente a 62.5%). En el ámbito de la atención primaria más pacientes informaron la disminución de los síntomas en comparación con los centros de urología (80.7% frente a 67.1%).

El 61% de los PTP y el 59% de los PNTP informaron la persistencia de los síntomas a los 24 meses. En los pacientes con síntomas moderados al inicio, la tasa de persistencia de los síntomas fue menor en comparación con los sujetos con síntomas graves (56% frente a 67%). Los pacientes evaluados a los 12 meses desde el momento del diagnóstico tuvieron mayor probabilidad de informar que sus síntomas persistían, en comparación con aquellos en que los síntomas tuvieron una duración más breve (77% frente a 50%). Se observó mayor proporción de persistencia de los síntomas en los centros de urología (63%) que en la atención primaria (45%).

El 7.8% de los PNTP y el 18.9% de los PTP informaron que los síntomas se habían agravado a los 24 meses. Tanto el progreso clínico de los síntomas como las tasas de cirugía fueron similares en las cohortes de PNTP y PTP (16% frente a 17% y 5% frente a 7%, respectivamente) a los 2 años.

En los PNTP tratados con fitoterapia se detectó persistencia ligeramente mayor de los síntomas, menor mejoría y menor alivio que aquellos que recibieron otras de las terapias analizadas. Esto no se observó en el grupo de PTP. Los efectos de los alfa-bloqueantes y los I5alfaR fueron similares a los 24 meses en los grupos de PNTP y PTP.

Los resultados del presente estudio informan acerca del tratamiento del paciente con STUI-HPB en la actualidad y qué resultados esperar con las opciones terapéuticas disponibles y más empleadas. En general, los tratamientos farmacológicos para

el STUI-HPB son eficaces y logran el alivio de los síntomas, pero gran cantidad de pacientes continúa con síntomas. A los 24 meses de tratamiento, en menos del 20% de los pacientes con STUI-HPB se observó el agravamiento de los síntomas, en tanto que menos del 7% requirió cirugía. Casi 6 de cada 10 pacientes permanecieron con síntomas después de 2 años de tratamiento. La gravedad de los síntomas y su duración influyen en el resultado del tratamiento. Los pacientes con STUI-HPB con síntomas graves y mayor duración tuvieron mayor probabilidad de permanecer con síntomas a los 24 meses.

En el registro EVOLUTION se observaron diferencias entre los países europeos participantes respecto de los resultados del tratamiento entre los centros de atención primaria y las instituciones de urología.

Los resultados del tratamiento farmacológico de los STUI-HPB dependen de la adhesión terapéutica, la que parece disminuir la necesidad de la intervención quirúrgica. En el presente estudio, la adhesión terapéutica fue del 90% y las tasas de intervención quirúrgica, menores del 10%. De todos los tratamientos analizados, la fitoterapia pareció la menos eficaz en los PNTP, pero no en los PTP. Los resultados del presente estudio concuerdan con los pocos estudios similares realizados en Europa y los EE.UU.

Según los investigadores, el diseño de observación fue una de las principales limitaciones del presente estudio. Se necesitan ensayos adicionales para medir el efecto del tratamiento farmacológico en los STUI-HPB a largo plazo.

En el registro europeo de evolución del tratamiento de los STUI-HPB efectuado en la práctica diaria, en el 70% de los PNTP y el 42% de los PTP se observó la disminución de los síntomas a los 2 años. Aproximadamente, el 60% de los pacientes permaneció con síntomas en ambos grupos, en tanto que una minoría de estos informó su agravamiento.

Estos resultados indican que un número significativo de pacientes con STUI-HPB recibirán terapia farmacológica, en tanto que la intervención quirúrgica se reservará para aquellos con síntomas que progresan clínicamente pesar de indicar terapia farmacológica.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/167880

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

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 9 (2021) 25-26

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	El tadalafilo:	<p>A) Empeora la eyaculación precoz.</p> <p>B) Mejora el puntaje en el <i>International Prostate Symptom Score</i>.</p> <p>C) Ejerce varios efectos adversos graves.</p> <p>D) Es menos eficaz que la monoterapia con anticolinérgicos.</p> <p>E) Ninguna de las respuestas es correcta.</p>
2	Señale el enunciado correcto para SARS-CoV-2, en relación con el sistema reproductor masculino:	<p>A) La evidencia de SARS-CoV-2 en semen de pacientes infectados no es concluyente, pero se han descrito casos de orquitis con efectos deletéreos sobre el tejido testicular en estudios <i>post mortem</i>.</p> <p>B) Los estudios revelaron expresión alta de estos receptores en células germinales y células somáticas del tejido testicular.</p> <p>C) Se comprobó expresión alta de receptores para el virus en las células de Leydig, las células de los túbulos seminíferos y las células germinales.</p> <p>D) Los pacientes infectados presentaron niveles aumentados de hormona luteinizante (LH) y cociente reducido entre testosterona y LH, como posible indicador de efectos gonadotóxicos.</p> <p>E) Todos los enunciados son correctos.</p>
3	¿Qué efectos tiene el consumo de cannabis sobre la función testicular?	<p>A) El cannabis es perjudicial para la fertilidad masculina, la calidad del semen y los niveles hormonales.</p> <p>B) No produce cambios en los parámetros del semen ni en los niveles de testosterona.</p> <p>C) La bibliografía existente es contradictoria.</p> <p>D) El consumo de cannabis por la pareja masculina produjo beneficios en la fertilidad en cuanto a los nacimientos vivos.</p> <p>E) B y D son correctas.</p>
4	Cuál de los siguientes no se ha identificado como factor de riesgo de caídas en pacientes adultos mayores?	<p>A) Sexo femenino.</p> <p>B) Trastornos visuales.</p> <p>C) Índice de masa corporal elevado.</p> <p>D) Trastornos cognitivos.</p> <p>E) Edad avanzada.</p>
5	¿Cuáles son causas de incontinencia urinaria de urgencia?	<p>A) El parto vaginal.</p> <p>B) La obesidad.</p> <p>C) El estreñimiento crónico.</p> <p>D) El levantamiento de objetos pesados.</p> <p>E) Todas las respuestas son correctas.</p>
6	¿Qué agente es eficaz y seguro para el alivio de los síntomas de la vejiga hiperactiva en pacientes varones que no responden al tratamiento con antimuscarínicos?	<p>A) Mirabegron.</p> <p>B) Tadalafilo.</p> <p>C) Vibegron.</p> <p>D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.</p> <p>E) Sildenafil.</p>

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Mejora el puntaje en el <i>International Prostate Symptom Score</i> .	El tadalafilo fue más eficaz que el placebo para la mejoría de los síntomas del tracto urinario inferior, aunque ejerció efectos adversos.	B
2	Todos los enunciados son correctos.	Estas son algunas de las observaciones referidas en los estudios al respecto. Sin embargo, los efectos de SARS-CoV-2 sobre el sistema reproductor masculino deben ser mejor estudiados.	E
3	La bibliografía existente es contradictoria.	La bibliográfica existente es contradictoria en cuanto a la asociación entre el consumo de cannabis y la función testicular.	C
4	Índice de masa corporal elevado.	En diversas investigaciones se han identificado otros factores de riesgo de caídas además de la incontinencia urinaria, como la edad avanzada, el sexo femenino, los trastornos visuales y cognitivos y un bajo índice de masa corporal.	C
5	Todas las respuestas son correctas.	Cuando el soporte anatómico se reduce debido a un traumatismo, los partos vaginales, la obesidad y el aumento de la presión intraabdominal por estreñimiento crónico, el levantamiento de objetos pesados y el ejercicio, se denomina incontinencia urinaria de urgencia.	E
6	Mirabegron.	En la actualidad, el mirabegron es la única alternativa a los antimuscarínicos que cuenta con pruebas sólidas que respaldan su eficacia y seguridad para el alivio de los síntomas de la vejiga hiperactiva en pacientes varones que no responden a los antimuscarínicos.	A