

Colección
Trabajos Distinguidos
 Serie **Urología**

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

Volumen 9, Número 5, Junio 2021

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - Evaluación ultrasonográfica del síndrome escrotal agudo
Sonia Irene Lesyk, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Diagnóstico y Tratamiento de la Infertilidad en Hombres: Guías de la AUA/ASRM, Parte I
Schlegel P, Sigman M, Zini A y col.
Fertility and Sterility 115(1):54-61, Ene 2021 10

2 - Diagnóstico y Tratamiento de la Infertilidad en Hombres: Guía Clínica de la AUA/ASRM, Parte 2
Schlegel P, Sigman M, Zini A y col.
Fertility and Sterility 115(1):62-69, Ene 2021 12

3 - El Epigenoma en la Progresión del Cáncer de Próstata
Arap W, Pasqualini R, Costello J
New England Journal of Medicine
383:2287-2290, Dic 2020 15

Novedades seleccionadas

4 - Selectividad de Fármacos y Perfil de Seguridad en Pacientes Adultos Mayores
Kachru N, Holmes H, Aparasu R y col.
International Journal of Geriatric Psychiatry
36(5):684-696, May 2021 17

5 - Retención Urinaria Aguda y Cirugía en la Hiperplasia Prostática Benigna
D'Agate S, Chavan C, Della Pasqua O y col.
British Journal of Clinical Pharmacology
1-36, Nov 2020 18

6 - Dutasteride/Tamsulosina en Pacientes con Hipertrofia Prostática Benigna
D'Agate S, Chavan C, Della Pasqua O y col.
World Journal of Urology 1-9, Dic 2020 21

7 - Respuestas Eréctiles Dinámicas en un Nuevo Modelo Experimental Peniano
Hashimoto D, Hirashima T, Yamada G y col.
Biology of Reproduction 1-12, Ene 2021 23

Contacto directo 25

Autoevaluaciones de lectura, 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 |
|------------------------------|--------------------|
| Atención Primaria |A |
| Bioquímica |1-3, 7 |
| Cirugía |2 |
| Diagnóstico por Imágenes | A, 7 |
| Diagnóstico por Laboratorio |7 |
| Emergentología |A |
| Endocrinología y Metabolismo |2 |
| Epidemiología |3, 5, 6 |
| Farmacología |4-7 |
| Genética Humana |1, 3 |
| Geriatría |3, 4, 6, 7 |
| Infectología |A |
| Informática Biomédica |6 |
| Medicina Familiar | A, 1, 4 |
| Medicina Farmacéutica |4 |
| Medicina Reproductiva |1, 2, 7 |
| Obstetricia y Ginecología |1, 2 |
| Ortopedia y Traumatología |4 |
| Pediatría |A |





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

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

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

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


Información adicional en
www.siic.salud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

Comité de expertos

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

Corresponsales

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

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

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

Fuentes científicas

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

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

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

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

A - Evaluación ultrasonográfica del síndrome escrotal agudo

Ultrasound examination in acute scrotum syndrome

Sonia Irene Lesyk

Médica, Instructora de Residentes de Diagnóstico por Imágenes, Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Pablo Nogués, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Julieta Crosta, Médica, especialista en Tocoginecología, Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Pablo Nogués, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Melina Fabricius, Médica, Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Pablo Nogués, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Fernando Abramzon, Médico, especialista en Diagnóstico por Imágenes, Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Pablo Nogués, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/124741

Recepción: 13/4/2020 - Aprobación: 31/8/2020
Primera edición: www.siicsalud.com: 30/10/2020

Enviar correspondencia a: Sonia Lesyk,
Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Miraflores 123, 1613, Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina



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



www.dx.doi.org/10.21840/siic/124741

Abstract

Acute scrotum is a medical emergency and its causes can be of vascular or infectious origin. Scrotal trauma must also be included in this classification. The common feature of patients with acute scrotum syndrome is significant scrotal algia, which makes proper palpation difficult. This is why ultrasound examination by Doppler color, in addition to symptoms and patient history, is of great help in making the correct diagnosis and establishing the appropriate therapy. Knowing the ultrasonographic patterns and differential diagnosis of each entity can help the physician avoid the loss of valuable time in rescuing and treating the affected testicle.

Keywords: scrotum, orchiepididimitis, testicular torsion, ultrasonography, Doppler color

Resumen

El síndrome escrotal agudo es una urgencia médica cuyos causales pueden ser de origen vascular o infeccioso, si bien se debe incluir en esta clasificación también el trauma escrotal. La característica común de los pacientes que cursan síndrome escrotal agudo es la algia escrotal notoria, lo que impide la correcta palpación. Es por ello que el examen ecográfico, junto con el Doppler color, sumado a la sintomatología y los antecedentes del paciente, es de suma ayuda a la hora de determinar el diagnóstico de la entidad y establecer el tratamiento adecuado. Conocer los patrones ultrasonográficos y los diagnósticos diferenciales de cada entidad permite orientar al médico tratante y evita la pérdida de tiempo valioso en el rescate y tratamiento del testículo afectado.

Palabras clave: escroto, orquiepididimitis, torsión testicular, ecografía, Doppler color

Introducción

El síndrome escrotal agudo es una entidad clínica de etiología diversa, caracterizada por dolor de inicio agudo e intenso en la región escrotal. Debido al dolor, es difícil la exploración física y, por lo general, es necesaria la evaluación ultrasonográfica que permita definir la conducta terapéutica, ya que algunos de los diagnósticos probables pueden poner en riesgo la viabilidad testicular.

Es de suma utilidad la evaluación inicial con ecografía Doppler, la cual presenta una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%, para poner de manifiesto flujo vascular normal, aumentado o ausente.¹ Entre las causas de síndrome escrotal agudo se incluyen las

complicaciones vasculares, infecciosas y traumáticas. No obstante, podemos encontrar otros cuadros con manifestaciones clínicas similares que deberán ser incluidos entre los diagnósticos diferenciales.²

Independientemente de su origen, podemos clasificar el síndrome escrotal agudo en testicular y extratesticular (Tabla 1). En este artículo no incluimos las etiologías extratesticulares.

Síndrome escrotal agudo de origen vascular

Torsión testicular

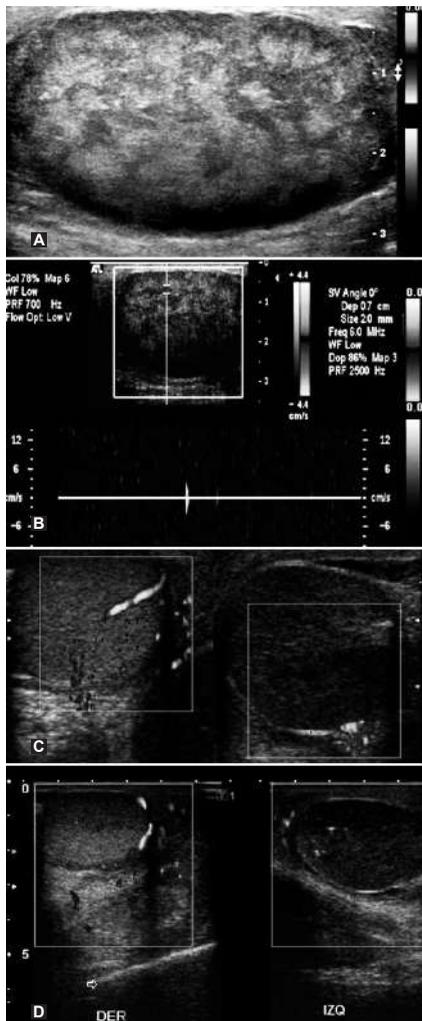
El paciente se presenta con dolor intenso de aparición brusca, testículo ascendido y rotado sobre su eje, con edema escrotal. La ecografía inicial puede no mos-

Tabla 1. Causas y ubicaciones de las etiologías que involucran al escroto agudo.

| Causas | Ubicación | |
|--------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| | Testiculares | Extratesticulares |
| Vasculares | Torsión testicular Torsión apendicular | Hernia inguinoescrotal Hidrocele agudo |
| Infecciosas | Orquitis Epididimitis | |
| Traumatismos | Contusión / laceración | |
| Tumorales | Tumores | |

trar alteraciones en las cuatro primeras horas desde el inicio de los síntomas; no obstante, desde entonces ya se registra ausencia de señal Doppler testicular y epididimaria.

En las horas subsiguientes, el testículo se presenta con una imagen hipoeoica, ligeramente heterogénea, con aumento del tamaño testicular y del epidídimo, hidrocele reactivo y engrosamiento parietal escrotal, en comparación con el testículo normal contralateral (Figura 1). En algunos casos, se puede manifestar una detorsión espontánea, en la cual el Doppler permite observar un flujo vascular testicular aumentado por hiperemia coincidente con la resolución espontánea del dolor.

**Figura 1.** Torsión testicular.

La torsión del apéndice testicular (también llamado hidátide de Morgagni) es el diagnóstico diferencial más importante que debe considerarse en pacientes pediátricos y adolescentes, la cual no es una urgencia quirúrgica.

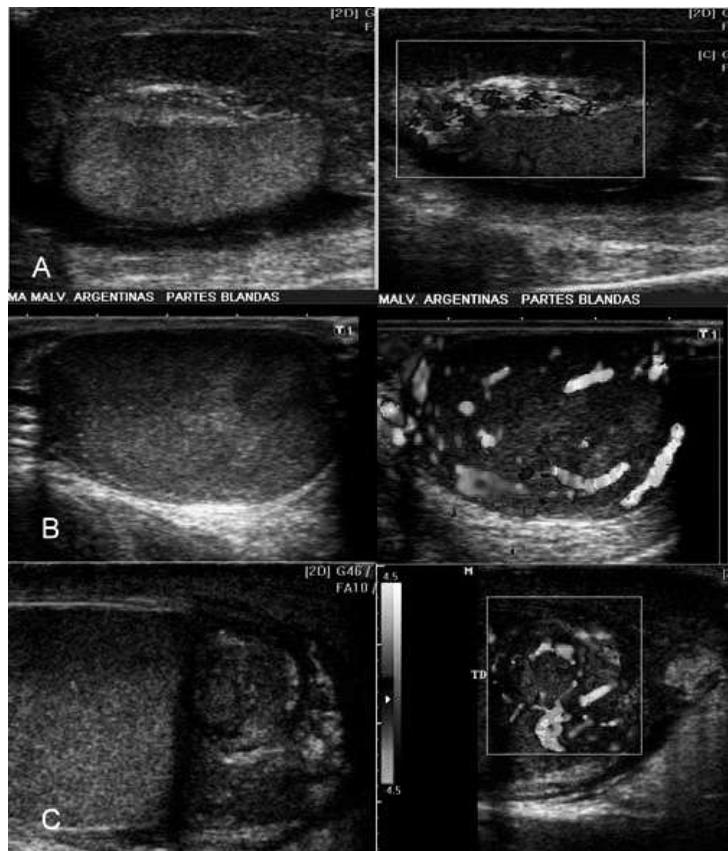
El apéndice inflamado puede ser palpado y, en algunos casos, identificado como un punto azul a través de la piel.³ Se presenta como una masa avascular hipereoica, con área central hipoeoica, ubicada en la cercanía del testículo o del epidídimo. Con el Doppler color puede presentar flujo reactivo periférico. Los hallazgos ecográficos en esta entidad van a depender del tiempo y del grado de torsión del apéndice. Se han descrito estudios experimentales en los que se requiere una torsión de 720° para producir la oclusión del pasaje sanguíneo arterial; no obstante, ya con una torsión de 180° se produce una disminución del flujo, con las consiguientes modificaciones ecográficas.⁴

Síndrome escrotal agudo de etiología infecciosa

En varones sexualmente activos se produce la infección ascendente por microorganismos uretrales, y en algunos casos puede ser de causa sistémica.

Orquitis, epididimitis, orquiepididimitis

El paciente se presenta con dolor escrotal de inicio gradual y creciente, sin masa palpable; en algunos casos puede comprobarse el epidídimo engrosado, con eritema y edema escrotal. En la ecografía, el testículo se observa de tamaño normal o aumentado, de aspecto hipoeoico y heterogéneo; habitualmente se

**Figura 2.** El Doppler muestra aumento del flujo vascular.

encuentra hidrocele reactivo o, en algunos casos, particulado. El epididimo involucrado se presenta engrosado e hipoeoico debido al edema. En todos los casos es característico el aumento de la señal Doppler que pone de manifiesto el aumento del flujo vascular (Figura 2).

Se debe destacar que pueden presentarse casos de epididimitis aisladas en las que la ecogenicidad y la vascularización testicular se encuentran en rangos normales, y cuando solo se encuentra afectado el testículo (orquitis), este se observa aumentado de tamaño, con áreas hipoeoicas e hiperemia difusa, tal como muestra el Doppler color.⁴ En las epididimitis aisladas podemos comparar el aspecto del epididimo engrosado que rodea periféricamente el testículo, con una imagen semejante a una "cabeza con peluca" (signo de la peluca, Dra. Crosta). Con el tratamiento adecuado los síntomas tienden a ceder, y la induración del epididimo y el edema escrotal pueden persistir hasta seis semanas. Se debe recordar que el cuadro puede derivar en un absceso, el que se visualiza como una imagen redondeada, hipoeoica, hipervascularizada en su periferia, predominantemente en la porción caudal del epididimo.

En pacientes pediátricos se debe considerar como diagnóstico diferencial del síndrome escrotal agudo el edema escrotal agudo idiopático (AISE, por su sigla en inglés), en el cual se presenta edema y eritema escrotal autolimitado a tres días, con engrosamiento y edema

de la pared escrotal simétrica en presencia de testículos y epididimos de características ecográficas normales. En esta entidad es muy útil el examen Doppler color en cortes transversales que incluyan todo el escroto, en el cual se reconoce la hiperemia simétrica notoriamente conocida como "signo de la fuente".⁵

Síndrome escrotal agudo de origen traumático

El paciente se presenta con antecedente traumático y dolor escrotal agudo; dependiendo de la intensidad del trauma puede presentar: hematoma extratesticular o intratesticular, hematocele, contusión parenquimatosa con ruptura de la túnica o sin ella, y fractura testicular. Debido al edema escrotal y el dolor que presenta el paciente, se ve limitada la evaluación semiológica. La ecografía puede definir la integridad o no de la túnica albugínea; su reparación quirúrgica está indicada en las primeras 72 horas de producida la lesión.⁶

Los hematomas pueden variar de morfología y ecogenicidad en función de su cronología. Se reconocen áreas focales de ecogenicidad alterada con irregularidad del contorno; también se pueden presentar hematomas intraparenquimatosos y en la pared escrotal⁴ (Figura 3).

El hematocele se debe a la ruptura de la túnica albugínea, que produce una colección hemática en la ca-

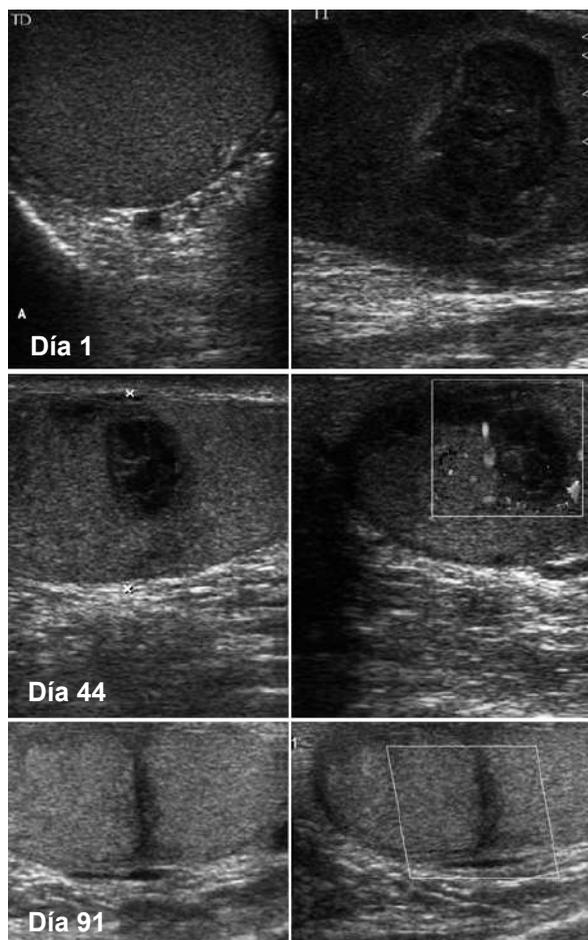


Figura 3. Imágenes del síndrome escrotal agudo por trauma.

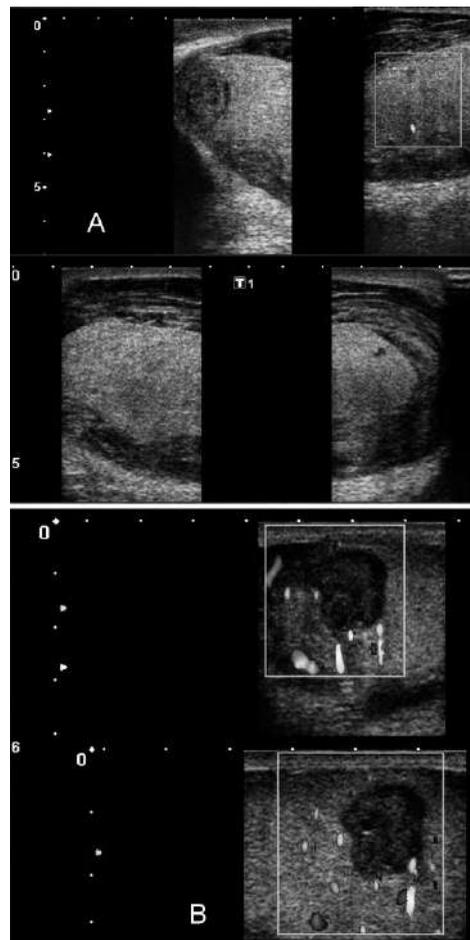


Figura 4. Es importante identificar áreas hipoeoicas en el testículo.

Tabla 2. Características clínico-ecográficas más relevantes de las diversas etiologías del escroto agudo.

| Etiología | Clínica | Ecografía 2D | Doppler color |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Torsión testicular | Pacientes jóvenes, dolor súbito, síntomas vagales, testículo ascendido. Reflejo cremasteriano: ausente. | Aumentado de tamaño; epidídimo aumentado. Ecogenicidad: disminuida, áreas ecogénicas por hemorragia. Engrosamiento de piel escrotal. Hidrocele secundario. | Disminuido o ausente. |
| Torsión apendicular | Edad: 10 años. Dolor progresivo, sin dolor vaginal. Palpación de una "lenteja" con visualización de un punto azulado en la piel. | Aumento del volumen apendicular. | Disminuido o ausente. |
| Epididimitis | Dolor, calor, disuria, edema, fiebre. | Tamaño: normal o aumentado. Ecogenicidad: normal o disminuida. | Normal o aumentado. |
| Orquitis | Dolor, calor, disuria, edema, fiebre. | Epidídimo: aumentado. Ecogenicidad: disminuida. Heterogéneo. | Aumentado. |
| Trauma testicular | Dolor postraumático; hidrocele reaccional. Hematoma en piel, estallido testicular. | Masa intratesticular bien definida: áreas anecoicas o hiperecoicas intratesticulares o peitesticulares. Contusión del parénquima testicular: heterogéneo. Hematocele. | Ausencia en hematoma. |
| Tumores | Testículo aumentado en volumen, indoloro, evolución progresiva sin síntomas urinarios, consistencia dura, bordes irregulares. | Masa intratesticular bien definida, rodeada de parénquima normal. Hipoecoico, homogéneo. Áreas quísticas, calcificaciones. | |

vidad vaginal, que se presenta ecográficamente como lesiones quísticas complejas, tabicadas, que pueden progresar a la calcificación.² El hematocele debe diferenciarse del hidrocele producido por la reacción inflamatoria postraumática en la cavidad vaginal. Su origen puede ser también posquirúrgico.

Síndrome escrotal agudo de origen tumoral

El hallazgo de una lesión testicular maligna con dolor agudo es muy infrecuente. No obstante, cerca del 15% de los casos de neoplasias testiculares son detectados en el contexto de una ecografía motivada por un trauma testicular.⁷ Es aquí donde reviste suma importancia realizar controles periódicos en caso de

identificarse áreas hipoecoicas en el testículo que ha sufrido un traumatismo (Figura 4).

Conclusión

En conclusión, resulta imprescindible estar familiarizado con las características ecográficas y de vascularización, mediante el Doppler color, de las diversas entidades que pueden presentarse con dolor e inflamación escrotal aguda, con el fin de indicar su posible etiología y determinar la conducta terapéutica más adecuada. Intentamos resumir mediante un cuadro las características más relevantes de las etiologías más frecuentes del síndrome escrotal agudo (Tabla 2).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de intereses.

Cómo citar este artículo

Lesyk SI, Crosta J, Fabricius M, Abramzon F. Evaluación ultrasonográfica del síndrome escrotal agudo. *Trabajos Distinguidos Urología* 9(5):4-8, Jun 2021.

How to cite this article

Lesyk SI, Crosta J, Fabricius M, Abramzon F. Ultrasound examination in acute scrotum syndrome. *Trabajos Distinguidos Urología* 9(5):4-8, Jun 2021.

Autoevaluación del artículo

El síndrome escrotal agudo es una entidad clínica de etiología diversa, caracterizada por dolor de inicio agudo e intenso en la región escrotal.

¿Cuál de los métodos de diagnóstico por imágenes se considera adecuado para la evaluación del síndrome escrotal agudo?

A, La radiografía convencional; B, La fluoroscopia; C, La ecografía; D, La tomografía computarizada; E, Las pruebas de medicina nuclear.

Corrobore su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/124741

Conexiones temáticas

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



Bibliografía

1. Julve E, Quiñero A, Pérez Rodríguez D, Galacho A. Actualización en medicina de urgencia. Escroto agudo. Servicio de urología. Hospital Clínico Universitario de Málaga, 2010.
2. Lesyk S, Vicente C, Suárez MV, Lehmann J, Domínguez C. Utilidad del ultrasonido en la evaluación de la patología escrotal benigna. Rev Argentina de Radiología 68:341-349, 2004.
3. Castiellas Fernández (Coord.). Libro del residente de urología. Asociación Española de Urología, Madrid, 2007. Pp. 159-174.
4. Ragheb D. Ultrasonography of the scrotum. Technique, anatomy and pathologic entities. J Ultrasound Med 21:171-185, 2002.
5. Geiger J. The fountain sign. A novel color doppler sonographic finding for the diagnosis of acute idiopathic scrotal edema. J Ultrasound Med 29:1233-1237, 2010.
6. Velasco Ruiz M, Parra Gordo M, Peña Fernández I, Bandres Carballo B, González Sendra F, Cava Cueva M, et al. Evaluación ecográfica de la patología testicular más frecuente. Rev Digital de Ecografía Clínica 1(3), 2010.
7. Yagil Y, Naroditsky I, Leiba R, Leiderman M, Badaan S, Gaitini D. Role of Doppler ultrasonography in the triage of acute scrotum in the emergency department. J Ultrasound 29:11-21, 2010.

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

Trabajos Distinguidos Urología 9 (2021) 10-16

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

1 - Diagnóstico y Tratamiento de la Infertilidad en Hombres: Guías de la AUA/ASRM, Parte I

Schlegel P, Sigman M, Zini A y colaboradores

New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical College, New York; Brown University, Providence, EE.UU.; McGill University School of Medicine, Montreal, Canadá

[Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I]

Fertility and Sterility 115(1):54-61, Ene 2021

El objetivo principal de la evaluación de los pacientes varones en una pareja infértiles es identificar condiciones que puedan afectar el abordaje del paciente.

El objetivo principal de la evaluación de los varones en una pareja infértiles es identificar cuadros que puedan afectar el abordaje del paciente, por lo que los objetivos específicos de la evaluación del hombre infértiles son la identificación de las condiciones corregibles y también las irreversibles que puedan requerir tecnología de reproducción asistida (TRA) y opciones como la donación de esperma o la adopción, las enfermedades que afecten la salud y la capacidad reproductiva y las anomalías genéticas o de estilo de vida.

Afirmaciones de la guía relacionadas con la evaluación

Para la evaluación inicial de la infertilidad masculina ambos cónyuges o convivientes deben ser evaluados de forma concurrente (Opinión de expertos).

La evaluación inicial del varón debe incluir sus antecedentes reproductivos (principio clínico). La evaluación inicial debe incluir análisis de semen (AS) (Recomendación fuerte, con nivel de evidencia de grado B).

Los varones con uno o más parámetros anormales de semen o infertilidad masculina asumida deben ser evaluados por expertos en reproducción masculina para un examen completo de antecedentes clínicos, así como otros exámenes que sean considerados necesarios (Opinión de expertos).

La infertilidad de la pareja puede deberse a factores masculinos, femeninos o a una combinación de ambos, por lo que es necesario realizar evaluaciones en paralelo. La interpretación en solitario de los estudios de una parte de la pareja no es apropiada, y la edad de la madre es uno de los predictores de fertilidad más fuertes en el resultado de la fertilidad de la pareja. La evaluación de la historia y los antecedentes reproductivos provee datos relevantes respecto de la función sexual, el estilo de vida y los factores que puedan afectar la fertilidad o provocar esterilidad. El AS es uno de los componentes

más importantes para la evaluación clínica inicial, aunque los valores que se ubiquen por debajo del límite no necesariamente producen infertilidad o fertilidad, dado que los parámetros suelen variar entre eyaculaciones. Por este motivo, es importante obtener dos AS separados entre sí al menos un mes, especialmente si el primero muestra parámetros anormales.

En parejas con ciclos de TRA fallidos o pérdidas de embarazos concurrentes (PEC), la evaluación del varón debe ser considerada. La evaluación y el tratamiento del varón pueden mejorar los resultados de AS y análisis de fertilidad posteriores, lo que permite que algunas parejas puedan concebir hijos de forma natural.

Además de los beneficios de este tratamiento, un porcentaje mayor del 1% y menor del 6% de los hombres con problemas de infertilidad tienen enfermedades físis no diagnosticadas, incluso con AS normales, por lo que todos los pacientes infértiles deben ser evaluados por especialistas en reproducción masculina.

Afirmaciones relacionadas con factores del estilo de vida entre infertilidad y salud en general

Los médicos deben aconsejar a los hombres infértiles o con parámetros de semen anormales de los riesgos asociados con la producción anormal de semen (Recomendación moderada, nivel de evidencia B).

Los hombres infértiles con causas específicas e identificables de infertilidad deben ser informados de los cuadros patológicos asociados relevantes (Recomendación moderada, nivel de evidencia B).

Los médicos deben aconsejar a las parejas con edad materna avanzada (mayores de 40 años) que existe un riesgo aumentado de resultados adversos para la salud de los hijos (Opinión de expertos).

Los médicos deben discutir los factores de riesgo ambientales, de uso de medicación y de estilo de vida asociados con la infertilidad masculina con los pacientes.

Es un hecho reconocido que la salud en general y la capacidad reproductiva se encuentran relacionadas en los pacientes infértiles, los cuales suelen tener más comorbilidades que los fértiles. Los varones con parámetros de semen anormales tienen mayores tasas de cáncer testicular, y aquellos con azoospermia tienen mayores tasas de cáncer en general que los individuos fértiles. Además, las tasas de mortalidad se asocian de forma positiva con AS anormales.

En cerca del 50% de los casos la causa de la infertilidad masculina se atribuye a enfermedades que tienen consecuencias en la salud en general. Es importante para el médico comprender las etiologías de la infertilidad masculina para aconsejar de forma

adecuada sobre los posibles cuadros asociados o para considerar una visita a un especialista para el diagnóstico. La evidencia disponible indica que la edad materna avanzada aumenta las mutaciones intragónicas e intergónicas, la aneuploidia del espermatozoide, las aberraciones cromosómicas, la fragmentación del ADN y las afecciones de base genética en los descendientes. En este aspecto, para las parejas con edad avanzada deben ser considerados los análisis genéticos.

Si bien existen una serie de factores de riesgo putativos para la infertilidad masculina, la evidencia específica sobre estos factores no es del todo conocida debido a la baja calidad de la información disponible sobre, por ejemplo, la asociación entre la fertilidad y la dieta o la relación entre el tabaquismo y la fertilidad. El empleo de esteroides anabólicos suprime la espermatogénesis e interfiere con la fertilidad.

Afirmaciones sobre el diagnóstico y la evaluación

Los resultados del AS deben ser empleados para guiar las decisiones de abordaje del paciente, y su importancia clínica aumenta cuando aparecen anomalías múltiples.

Los médicos deben realizar evaluaciones bioquímicas de hormonas, como hormona foliculoestimulante (FSH) y testosterona, para individuos infértiles con deficiencias en la libido, disfunción eréctil, oligozoospermia o azoospermia, atrofia testicular o cualquier evidencia de anomalías hormonales (Opinión de expertos).

Los hombres azoospermicos deben ser evaluados para diferenciar la obstrucción del tracto seminal de la producción de espermatozoides alterada (Opinión de expertos).

Se recomiendan los análisis de cariotipo y microdelección del cromosoma Y en sujetos con infertilidad primaria y azoospermia u oligozoospermia grave con atrofia testicular o FSH elevada, o en caso de un diagnóstico presunto de producción de espermatozoides alterada (Opinión de expertos).

Es recomendable realizar un análisis de mutaciones del gen *CFTR* en pacientes con agenesia vaginal o azoospermia obstructiva idiopática (Opinión de expertos).

Las parejas mujeres de los pacientes con una mutación del gen *CFTR* deben ser evaluadas genéticamente (Opinión de expertos).

Los análisis de fragmentación de ADN de espermatozoides no se recomiendan en una evaluación inicial de la pareja infértil (Recomendación moderada; nivel de evidencia de grado C).

Los hombres con recuentos de células redondas mayores de un millón/ml en sus AS deben ser evaluados para diferenciar leucocitos de células germinales (Opinión de expertos).

Los pacientes con piospermia deben ser evaluados para descartar la presencia de una infección (Principio clínico).

No deben realizarse análisis de anticuerpos antiespermatozoides (ASA) en la evaluación clínica

inicial de la infertilidad masculina (Opinión de expertos).

En parejas con pérdida de embarazos recurrente, los hombres deben ser evaluados con análisis de cariotipo y fragmentación de ADN de espermatozoides (Opinión de expertos).

Los diagnósticos de biopsia testicular no deben ser realizados de forma rutinaria para diferenciar la azoospermia obstructiva de la no obstructiva (Opinión de expertos).

Los AS y los antecedentes reproductivos deben ser obtenidos y analizados en todas las parejas que deseen tener hijos. Las anomalías en cualquier parámetro del semen pueden alterar la capacidad de concebir, excepto en casos de azoospermia, teratozoospermia, necrozoospermia o astenozoospermia completa. Un aumento en las anomalías incrementa el riesgo de infertilidad. Se recomienda, además, una evaluación completa de hormonas en caso de oligozoospermia.

La azoospermia se define como la ausencia de espermatozoides en la eyaculación, y es necesario diferenciar la azoospermia obstructiva de la no obstructiva. Los pacientes con azoospermia y volumen testicular pequeño, FSH elevada y volumen de semen normal suelen tener azoospermia no obstructiva, mientras que los hombres con volumen testicular normal, FSH < 7.6 y volumen seminal entre 0.5 y 1.0 ml suelen tener azoospermia obstructiva, especialmente si el epidídimo proximal se encuentra ensanchado.

Los sujetos con oligozoospermia grave deben ser evaluados con estudios de cariotipo y microdelección del cromosoma Y. El patrón de cariotipo anormal más frecuente es el síndrome de Klinefelter, caracterizado por la presencia de un cromosoma X extra.

Los pacientes con azoospermia obstructiva congénita deben ser evaluados para descartar la presencia de fibrosis quística. En el caso de que el varón tenga una mutación del gen *CFTR* y la mujer sea portadora de dicha mutación, hay riesgo de que los hijos presenten esta enfermedad.

La fragmentación de ADN puede afectar los resultados de los procedimientos de TRA, así como los intentos de fertilidad natural. Este ensayo no debe ser realizado de forma rutinaria debido a que no hay estudios que hayan evaluado el impacto de dicha fragmentación en el abordaje clínico de la pareja infértil. Sin embargo, este hallazgo se relaciona con perjuicios en la fertilidad masculina, y en el caso de que esté asociado con infecciones o empleo de medicamentos, puede ser fácilmente revertido.

Afirmaciones sobre estudios de imágenes

Los estudios de ultrasonido escrotal no deben ser realizados de forma rutinaria en la evaluación inicial del hombre infértil (Opinión de expertos).



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

La ultrasonografía transrectal (USTR) no debe ser realizada de forma rutinaria en la evaluación inicial del hombre infértil. Los médicos pueden recomendar esta técnica en pacientes con un AS que indicara obstrucción del conducto eyaculatorio (Opinión de expertos).

Los médicos no deben realizar imágenes abdominales de forma rutinaria para la indicación de varicoceles derechos aislados (Opinión de expertos).

Los médicos deben recomendar la ultrasonografía renal para pacientes con agenesia vaginal para evaluar anomalías renales (Opinión de expertos).

El escroto suele ser una zona de examinación difícil en el caso de pacientes obsesos o de contracción del músculo dartos. En estos casos pueden emplearse análisis de Doppler a color para examinar las venas de los cordones espermáticos. No se recomienda el uso de estas técnicas para caracterizar varicocele.

Suelen emplearse técnicas de imágenes abdominales para pacientes con varicocele derecho aislado, aunque metanálisis recientes han encontrado que estas técnicas no suelen ser útiles.

El médico debe sospechar de obstrucción distal del tracto seminal cuando hay un volumen de eyaculación bajo con semen líquido, y la USTR debe ser utilizada para evaluar estas anomalías.

Síntesis

La evaluación y el abordaje del varn en una pareja infértil involucran un proceso de evaluación y consulta respecto de las opciones de tratamiento. Se necesita conocimiento respecto de las condiciones sanitarias generales asociadas con la infertilidad masculina y un diagnóstico de la causa subyacente, para realizar este asesoramiento. Las evaluaciones deben proceder en paralelo para el varn y la mujer con el fin de optimizar el éxito del tratamiento.

Direcciones futuras

Las causas de la infertilidad masculina han sido explicadas de forma superficial, y la interacción de este cuadro con otros requiere mayor conocimiento. El esperma afecta los estadios del desarrollo embrionario, la implantación y el mantenimiento del embarazo mediante mecanismos no del todo conocidos al momento. Sin embargo, las TRA permiten conocer la interacción del esperma con el útero y el desarrollo del embrión resultante. La recuperación de la espermatogénesis en pacientes que han perdido células germinales en los testículos y presentaron azoospermia requerir intervenciones con tecnología de células madre, probablemente acopladas con técnicas adicionales para producir células germinales. Los pacientes con espermatogénesis defectuosa grave suelen tener trastornos genéticos que generan disfunción testicular, y el conocimiento de la causa específica de esta disfunción espermatogénica es crítico para una intervención exitosa.

2 - Diagnóstico y Tratamiento de la Infertilidad en Hombres: Guía Clínica de la AUA/ASRM, Parte 2

Schlegel P, Sigman M, Zini A y colaboradores

New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical College, New York; Brown University, Providence, EE.UU.; McGill University School of Medicine, Montreal, Canadá

[Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part II]

Fertility and Sterility 115(1):62-69, Ene 2021

Si bien muchas parejas pueden lograr un embarazo con técnicas de reproducción asistida, la evaluación del varn es importante para identificar enfermedades y aconsejar a los pacientes respecto de cualquier consideración médica futura.

El fracaso en la concepción de un hijo luego de 12 meses de intentos se debe a causas masculinas en la mitad de los casos. Si bien muchas parejas pueden lograr un embarazo con técnicas de reproducción asistida (TRA), la evaluación del varn es importante para identificar enfermedades y aconsejar a los pacientes respecto de cualquier consideración médica futura. La mayoría de los cuadros que afectan a los hombres pueden ser resueltos con tratamientos médicos o quirúrgicos, mientras que otros pueden ser manejados únicamente con donaciones de esperma o adopción.

Afirmaciones sobre reparación de varicocele o varicolectomía

La varicolectomía quirúrgica debería ser considerada en hombres que se encuentren tratando de concebir y que tengan varicocele palpable, infertilidad y parámetros seminales anormales, excepto en individuos azoospermicos (Recomendación moderada, grado de evidencia B).

Los clínicos no deben recomendar la varicolectomía en varones con varicocele no palpable detectada únicamente mediante técnicas de imágenes (Recomendación moderada, grado de evidencia C).

Para hombres con varicocele clínicamente detectado y azoospermia no obstructiva, las parejas deben ser informadas sobre la ausencia de evidencia definitiva respecto de la reparación del varicocele antes de realizar procedimientos de TRA (Opinión de expertos).

Los varicoceles son reconocidos como un cuadro que afecta la fertilidad masculina y su corrección puede generar mejoras en los parámetros del semen y la probabilidad de lograr un embarazo. Los metanálisis de gran tamaño han informado los resultados de embarazo logrados por varones tratados por varicocele respecto de aquellos no tratados. Las tasas de embarazo sin tratamiento fueron calculadas en 17%, mientras que fueron de 42%, 35%, 37% y 37% con varicolectomía subinguinal microquirúrgica, varicolectomía inguinal, varicolectomía inguinal abierta y cirugía laparoscópica, respectivamente. Otra revisión sistemática con metanálisis de pacientes tratados con varicolectomía que tenían un varicocele subclínico no demostró un beneficio en las tasas de embarazo o los parámetros del semen, con la

excepción de un aumento moderado en la motilidad de espermatozoides. Estas observaciones apoyan la importancia de la identificación del varicocele en hombres infértiles con evidencia de producción anormal de espermatozoides.

Se han comunicado casos graves de varones con azoospermia no obstructiva y varicocele clínico que recibieron una cirugía de reparación. La reparación del varicocele generó una tasa de mejora cercana al 10% en los sujetos con azoospermia no obstructiva. Sin embargo, es importante mencionar que en análisis de semen (AS) extensivos se ha encontrado que algunos pacientes diagnosticados como azoospermicos tienen recuentos de espermatozoides bajos. No obstante, no existen datos de calidad respecto de esta observación.

Afirmaciones sobre recuperación de espermatozoides

Los pacientes con azoospermia no obstructiva que requieren recuperación de espermatozoides deben ser intervenidos con una extracción de microdissección testicular (EDT) (Recomendación moderada, grado de evidencia C).

Los hombres que requieran una recuperación quirúrgica de espermatozoides deben emplear espermático fresco o ultracongelado para los procedimientos de inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés) (Recomendación moderada, grado de evidencia C).

Los espermatozoides de los individuos con azoospermia obstructiva que requieren recuperación quirúrgica de espermatozoides deben ser extraídos del testículo o del epidídimo (Recomendación moderada, grado de evidencia C).

Los pacientes con azoospermia deben recibir procedimientos estimuladores (estimulación vibratoria, simpaticomimética o electroeyaculación) (Opinión de experto).

La infertilidad asociada con eyaculación retrógrada (ER) debe ser tratada con fármacos simpaticomiméticos y alcalinización de orina con cateterización uretral o sin ella, eyaculación inducida o recuperación quirúrgica de espermatozoides (Opinión de expertos).

En un metanálisis de estudios de hombres con azoospermia no obstructiva, la micro-EDT demostró ser más eficaz que la extracción quirúrgica, y la extracción testicular fue más eficaz que la aspiración testicular. La micro-EDT ha demostrado tener menos efecto sobre los niveles de testosterona que la EDT, pero la deficiencia de testosterona que requiera tratamiento es un riesgo para cualquiera de los dos procedimientos.

Para varones con azoospermia obstructiva no hay diferencias de éxito en los procedimientos de ICSI respecto de la utilización de espermático fresco o criopreservado, y en pacientes con azoospermia no obstructiva algunos centros de fertilización emplean TRA con recuperación de espermático simultánea.

Afirmaciones sobre azoospermia obstructiva

Las parejas que desean concebir luego de una vasectomía deben ser referidas a procedimientos de

reconstrucción quirúrgica, reparación quirúrgica de espermatozoides o ambas opciones (Recomendación moderada, grado de evidencia C).

Los médicos deben aconsejar a los hombres con azoospermia obstructiva basal o epididimal que la reconstrucción microquirúrgica puede ser eficaz para lograr el retorno de los espermatozoides del eyaculado (Opinión de expertos).

Los hombres infértiles con azoospermia y obstrucción del ducto eyaculatorio (ODE) pueden recibir tratamientos de resección transuretral de dichos ductos (RTU) o extracción quirúrgica de espermatozoides (Opinión de expertos).

La restauración de la fertilidad debe ser indicada de acuerdo con las necesidades y características de la pareja, así como con las preferencias del paciente como parte de un proceso de toma de decisiones compartido para parejas que deseen una fertilidad posvasectomía. Tanto la recuperación de espermatozoides como la reconstrucción microquirúrgica son alternativas viables para tal fin. En la mayoría de los casos de reconstrucción microquirúrgica del tracto reproductivo masculino puede ser la alternativa ideal si la contraparte femenina de la pareja tiene una fertilidad normal.

La ODE es rara en pacientes infértiles y si se confirma este diagnóstico la alternativa restauradora de la fertilidad será la RTU.

Intervenciones farmacológicas para la fertilidad

La infertilidad masculina puede ser manejada con TRA (Opinión de expertos).

El médico clínico puede advertir a la pareja infértil con un recuento de espermatozoides muy bajo, que las tasas de éxito de la inseminación intrauterina (IIU) pueden verse reducidas, y que el tratamiento con ICSI o la fertilización *in vitro* (FIV) pueden ser considerados (Opinión de expertos).

En los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) debe evaluarse la etiología del trastorno y su tratamiento (Principio clínico).

Los clínicos pueden emplear inhibidores de la aromatasas (IA), gonadotropina coriónica humana (hCG), moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE) o una combinación de estos agentes, para hombres infértiles con testosterona baja (Recomendación moderada, grado de evidencia C).

No se debería recomendar la monoterapia con testosterona para los pacientes varones interesados en la fertilidad futura (Principio clínico).

Los hombres infértiles con hiperprolactinemia deberían ser evaluados para conocer la enfermedad de base (Opinión de expertos).

Los médicos deberían informar a los pacientes con infertilidad idiopática que el empleo de MSRE tiene beneficios limitados respecto de los resultados de los procedimientos de TRA (Opinión de expertos).

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que los beneficios de aporte de suplementos nutricionales tiene una utilidad clínica cuestionada respecto del tratamiento de la fertilidad masculina, y la evidencia clínica relacionada con estos agentes es limitada (Recomendación condicional, grado de evidencia B).

Para individuos con infertilidad idiopática, los médicos pueden considerar el tratamiento con FSH con el objetivo de mejorar la concentración de espermatozoides, así como la tasa de embarazos y de nacimientos vivos (Recomendación condicional, grado de evidencia B).

Los procedimientos de TRA no corrigen las afecciones subyacentes de la infertilidad masculina, pero permiten la concepción en parejas que no han logrado un embarazo. La ICSI y la FIV permiten solucionar los problemas asociados con la cantidad, motilidad y morfología de los espermatozoides. La IUI es un procedimiento que posibilita ubicar una cantidad de semen en la cavidad uterina al momento de la ovulación, aunque los pacientes varones con recuentos bajos tendrán tasas de éxito bajas.

Los pacientes con glándula hipofisiológica funcional, pero niveles de testosterona bajos, pueden beneficiarse con la administración de IA, gonadotropina coriónica humana (hCG) y MSRE para aumentar la producción de testosterona endógena, ya sea como monoterapia o combinada.

Los pacientes con libido disminuida y deficiencia de testosterona, con un nivel de hormona luteinizante (LH) bajo, pueden verse beneficiados con una medicación de prolactina para evaluar la presencia de hiperprolactinemia.

Respecto de los MSRE, si bien no fueron aprobados con este fin, el tamoxifeno y el clomifeno suelen ser indicados para hombres infértiles con niveles de testosterona normales, con el objetivo de mejorar sus parámetros de semen y las metas de fertilidad. Sin embargo, los beneficios de esta administración son pequeños y otras formas de fertilización asistida han demostrado mejores beneficios.

No existe evidencia clínica confiable respecto del empleo de suplementos nutricionales en pacientes que desean concebir.

Afirmaciones sobre terapias gonadotróficas y preservación de la fertilidad

Los médicos deben discutir los efectos de los agentes gonadotróficos y otros tratamientos contra el cáncer en la producción de espermatozoides, de forma previa al inicio de la terapia (Recomendación moderada, grado de evidencia C).

Los profesionales deben informar a los pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia que deben evitar el embarazo por al menos un año después de finalizado el tratamiento.

Los médicos deben alentar a los varones a realizar congelamiento de espermatozoides múltiple, si es posible, de forma previa al inicio de un tratamiento gonadotrófico que pueda afectar la fertilidad (Opinión de expertos).

Los pacientes deben ser informados por sus médicos que los análisis de semen posteriores a una terapia gonadotrófica deben ser realizados al menos 12 meses después de la finalización del tratamiento (Recomendación moderada, grado de evidencia C).

Los médicos deben informar del riesgo de aspermia en pacientes que fueron intervenidos con una disección de nodo linfático retroperitoneal (Principio clínico).

Se recomienda obtener un análisis posorgasmo de orina en los varones con aspermia que hayan recibido una disección de nodo linfático retroperitoneal y estén interesados en preservar la fertilidad (Principio clínico).

Los profesionales deben informar a sus pacientes que buscan ser padres y tengan azoospermia luego de terapias gonadotróficas, que la extracción de espermatozoides puede ser una alternativa (Recomendación fuerte, grado de evidencia B).

Los tratamientos contra el cáncer, como la quimioterapia y la radioterapia, pueden producir daño gonadal en los hombres, por lo que estos pacientes deben recibir información respecto de las consecuencias a corto y largo plazo en la fertilidad futura antes de iniciar el tratamiento. En el caso particular de los pacientes con cáncer testicular tratados con orquiectomía y quimioterapia, el riesgo de azoospermia se encuentra entre el 1% y el 42%.

Los pacientes jóvenes deben ser alentados a realizar procedimientos de criopreservación de espermatozoides antes de iniciar una terapia gonadotrófica, con el fin de preservar la fertilidad para un posible procedimiento de IUI o TRA.

La disección de nodo linfático retroperitoneal es uno de los tratamientos principales en el abordaje de pacientes con cáncer testicular, y es raro que se produzca un daño permanente al nervio simpático y una falla crónica en la eyaculación. Sin embargo, si este procedimiento ocurre de forma posterior a la quimioterapia, la probabilidad de disfunción eyaculatoria es superior y tiende a ser permanente si persiste por más de 24 meses.

Síntesis

La evaluación y el abordaje de la infertilidad masculina en parejas con infertilidad requieren un proceso gradual de evaluación y consulta respecto de las opciones de tratamiento, como las intervenciones tales como la reparación del varicocele, la corrección de anomalías hormonales y la reconstrucción microquirúrgica de cuadros obstructivos. El empleo de TRA es una alternativa y un componente crítico en el manejo de la fertilidad de algunas parejas, como en los pacientes con azoospermia no obstructiva que requieren, además, recuperación de espermatozoides. La evaluación debe ser realizada en paralelo para el varón y la mujer que desean mejorar sus tasas de éxito de tratamiento.



Direcciones de investigaciones futuras

Las causas de la infertilidad masculina son conocidas solo de forma superficial y existe evidencia que indica que la mayoría de estas son de base genética. El mayor conocimiento de la genética de la producción alterada de espermatozoides podría colaborar a lograr tratamientos que aumenten la fertilidad. La interacción de la infertilidad con otras enfermedades requiere también mayor conocimiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165827

3 - El Epigenoma en la Progresión del Cáncer de Próstata

Arap W, Pasqualini R, Costello J

Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Jersey; University of California, San Francisco, EE.UU.

[Prostate Cancer Progression and the Epigenome]

New England Journal of Medicine 383:2287-2290, Dic 2020

La evolución del cáncer de próstata está ligada a alteraciones genéticas y epigenéticas. Los moduladores del epigenoma, como el receptor androgénico, parecen tener un papel central en la aparición de la neoplasia y en su progresión.

La historia natural del cáncer de próstata (CP) ha sufrido profundos cambios en las últimas décadas, debido a múltiples avances de la investigación oncológica, que han desembocado en nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, en la actualidad los esfuerzos para llevar los avances del laboratorio a la solución de problemas médicos oncológicos se ha convertido en un problema desafiante en el caso del CP, por varios motivos.

En primer lugar, la utilización generalizada de programas de pesquisa y de diagnóstico precoz, junto con la posibilidad de diagnóstico no invasivo (antígeno prostático específico [PSA, por su sigla en inglés], antígeno urinario-3 del CP), han reducido la posibilidad de disponer de tejido neoplásico para estudios moleculares. Por otro lado, a pesar de la alta incidencia del CP en los hombres, la enfermedad está virtualmente ausente en otros mamíferos, como los primates en cautiverio, lo que elimina la posibilidad de contar con modelos animales adecuados. Finalmente, muchos CP están circunscriptos al órgano originario cuando se realiza el diagnóstico, y se requieren largos periodos de seguimiento (10 a 15 años) para poder detectar una variación en la supervivencia de los pacientes.

Epigenética

Debido a las limitaciones prácticas en la procuración de tejidos tumorales y en las restricciones temporales, a menudo resulta difícil obtener muestras pareadas de tejido prostático normal (sin tumor), de CP circunscripto al órgano y de metástasis para

analizar la evolución del tumor a nivel molecular, con el objetivo de diseñar estrategias terapéuticas basadas en mecanismos tumorales.

El CP está relacionado con alteraciones genéticas y epigenéticas. Se sabe que entre los factores genéticos que contribuyen a la evolución del CP esporádico está la presencia de variantes genéticas de las células germinales (que incrementan el riesgo de aparición del CP), las mutaciones somáticas, los reacomodamientos genéticos y la expresión irregular del ARN no codificante, que promueven la carcinogénesis y las metástasis. Un elemento central en los mecanismos fisiopatológicos del CP es el receptor androgénico, un regulador maestro de la transcripción, es decir una proteína que se une al ADN o a la cromatina y regula la expresión de una cantidad de genes.

El epigenoma es el conjunto de características celulares heredables, que no obedecen a una alteración en la secuencia del ADN, y que modifican la expresión de genes. El término epigenética fue acuñado por Waddington, quien la definió como “la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos, lo que determina el fenotipo”. Añade que no se comprende en su totalidad cómo el epigenoma contribuye a la progresión tumoral. El epigenoma incluye metilación del ADN y acetilación o metilación de las histonas, lo que actúa sobre la expresión génica para producir su represión o su activación; en algunos casos, la actividad del epigenoma perpetúa un estado accesible de la cromatina (cromatina abierta), lo que preserva el potencial para la represión o para la activación de la expresión de un gen. Los cambios en la estructura cromatínica, resultantes de ciertas mutaciones, han sido asociados con la evolución de la enfermedad.

Estudio epigenético

Un estudio colaborativo holando-estadounidense integró información epigenética pública (proveniente de bases de datos fetales y de adultos) con datos epigenéticos masivos sobre epitelio prostático normal, sobre CP localizado y sobre modelos de metástasis derivados de tejidos de pacientes. El conjunto de datos referente a los modelos de metástasis incluyó patrones de unión basados en el genoma del receptor androgénico y de dos factores de transcripción, HOXB13 y FOXA1, ambos críticos para la aparición del CP. Los datos incluyeron también la acetilación de la histona H3 en la lisina 27 (H3K27ac), un marcador epigenético de elementos reguladores de genes activos.

Primer hallazgo

Durante este estudio, los investigadores hicieron tres hallazgos. El primero de ellos ayuda a explicar cómo, durante la progresión del CP, el receptor androgénico produce la reprogramación del epigenoma. Los sitios de unión del receptor androgénico específico de las metástasis coinciden con la cromatina abierta en el epitelio prostático

normal y en el CP localizado. Los sitios preexistentes de la cromatina abierta est n premarcados por los factores de transcripci n HOXB13 y FOXA1, presentes en la gl ndula prost tica normal. Estas prote nas, en forma directa o indirecta, proveen acceso a las regiones gen ticas reguladoras a trav s del receptor androg nico en las c lulas metast sicas. Los autores consideran que estos sitios moleculares en el tejido prost tico normal representan puntos sensibles para potenciales intervenciones terap uticas.

Segundo hallazgo

El segundo hallazgo del estudio intenta responder a la pregunta sobre si las c lulas del CP requieren un nuevo programa epigen tico para convertirse en c lulas metast sicas, o si las c lulas activan un programa preexistente de su propio repertorio, como por ejemplo un estadio anterior de desarrollo dentro de la progenie celular prost tica. Muchos datos surgidos de estudios de investigaci n se alan una conexi n entre el estado metast sico y la pr stata fetal. Varios investigadores identificaron, en sitios metast sicos de uni n con el receptor androg nico, grupos de genes activos durante el desarrollo prost tico, incluida la v a Wnt. El patr n epigen mico hallado en las met stasis de CP (H3K27ac) fue diferente del patr n de los epigenomas adultos y de los epigenomas de las met stasis de otras neoplasias, pero similar al epigenoma de una l nea celular embrionaria del seno urogenital, una estructura con c lulas precursoras del desarrollo prost tico. Finalmente, los genes identificados como *H3K27* en met stasis de CP se expresaron en mayor grado en el tejido prost tico embrionario que en la pr stata posnatal. Para los autores, estos datos apoyan la hip tesis de que el epigenoma en las met stasis de CP es similar al de c lulas prost ticas en desarrollo, en un periodo temprano de diferenciaci n y de migraci n. La reprogramaci n del receptor androg nico en las met stasis parece ser parte de la instalaci n de este proceso.

Tercer hallazgo

El tercer hallazgo del estudio fue que las secuencias reguladoras gen ticas identificadas a trav s del receptor androg nico y de los patrones H3K27ac en el CP metast sico, se superponen en forma significativa con las variantes gen ticas de las estirpes germinales asociadas con la heredabilidad del CP. Se especula que estas variantes (o variantes cercanamente relacionadas) pueden afectar la actividad epigen tica de elementos espec ficos de la pr stata, que act an como reguladores de la expresi n de los genes.

Discusi n y conclusi n

Los autores de la presente revisi n indican que, desde un punto de vista cl nico, una limitaci n

del estudio mencionado que puede afectar su exactitud es que fue llevado a cabo a partir de modelos tumorales de xenoinjertos (muestras de tejidos obtenidas de pacientes con CP). La tasa de xenoinjertos exitosos es baja, oscila entre el 10% y el 15%, lo que potencialmente puede introducir sesgos de selecci n. Otra limitaci n mencionada por los autores de esta revisi n es que el estudio holando-estadounidense no incluy algunas fases clave en el desarrollo del CP, como la forma de recurrencia bioqu mica no metast sica despu s del tratamiento del tumor primario (esta forma constituye el segundo grupo m s numeroso de pacientes en los Estados Unidos), y el CP sensible a la castraci n con met stasis, otra fase com n en la evoluci n de la enfermedad.

Para los autores de esta revisi n, la investigaci n futura debe incluir m s experimentaci n sobre muestras de tejido de CP metast sico y an lisis epigen tico de las c lulas tumorales circulantes.

En conclusi n, la aparici n del CP est ligada a alteraciones gen ticas y epigen ticas. Los moduladores del epigenoma, como el receptor androg nico, parecen tener un papel central en la aparici n del CP y en su progresi n.

 + Informaci n adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165828

4 - Selectividad de Fármacos y Perfil de Seguridad en Pacientes Adultos Mayores

Kachru N, Holmes H, Aparasu R y colaboradores

International Journal of Geriatric Psychiatry 36(5):684-696, May 2021

La vejiga hiperactiva (VHA) es una afección crónica caracterizada por urgencia urinaria, con o sin incontinencia, acompañada de un aumento de la frecuencia de la micción y nocturia, en ausencia de infecciones del tracto urinario. Suele ser la causa de la incontinencia urinaria en pacientes con demencia y, luego de enfoques de comportamiento, los agentes antimuscarínicos son el tratamiento de primera línea para ese cuadro clínico.

Estos agentes antimuscarínicos bloquean los receptores M2 y M3 del músculo detrusor y del urotelio, lo que lleva a una disminución de las contracciones vesicales y a una sensación reducida. Si bien todos los agentes antimuscarínicos tienen efectos en los receptores antes citados, su selectividad diferencial para otros subtipos de receptores muscarínicos lleva a diferencias en el perfil de seguridad y tolerabilidad. Los antimuscarínicos como la oxibutinina, la tolterodina, el trospio y la fesoterodina no son selectivos, y su afinidad es para todos los receptores muscarínicos, mientras que la darifenacina y la solifenacina son selectivas debido a su alta afinidad por los receptores M3 responsables por la contracción vesical.

La selectividad diferencial lleva, además, a la existencia de diferentes ventajas por parte de los agentes selectivos. Los antimuscarínicos con selectividad para receptores M3 o penetración al sistema nervioso central baja tienen una ventaja en la seguridad y la eficacia para el tratamiento de la VHA en pacientes adultos mayores, sin el declive cognitivo que se asocia en este grupo etario.

La evidencia relacionada con revisiones sistemáticas sobre este tema es baja. Por este motivo, el objetivo de este estudio fue examinar el riesgo comparativo de fracturas y caídas y la hospitalización por todas las causas, en adultos mayores con demencia y VHA que emplean fármacos antimuscarínicos selectivos y no selectivos. La hipótesis de este trabajo fue que los agentes selectivos causan menor riesgo de eventos adversos que los agentes no selectivos.

Se emplearon datos de una base de datos médica de salud pública, entre los años 2013 y 2015, con el fin de llevar a cabo un estudio retrospectivo en el que se comparó el riesgo de caídas y fracturas y hospitalización por todas las causas, entre enero de 2013 y diciembre de 2015. Los pacientes eran adultos mayores con demencia y VHA.

Se midió la exposición, y los participantes que recibieron solifenacina o darifenacina conformaron la cohorte con antimuscarínicos no selectivos, mientras que la cohorte con antimuscarínicos selectivos

estuvo compuesta por pacientes que recibieron oxibutinina, fesoterodina, tolterodina o trospio. Los resultados principales fueron las caídas y fracturas y la hospitalización por todas las causas, durante un período de 6 meses luego de la iniciación del tratamiento.

Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los hallazgos informados, y se utilizaron modelos de regresión de riesgos de Cox. Se estableció la significación estadística en un valor de $p < 0.05$.

Entre 2013 y 2015 se identificaron más de 3 millones de beneficiarios de Medicare diagnosticados con demencia, de los cuales 1 049 867 tenían VHA, lo que arroja una prevalencia del 31.03%. Entre los pacientes con demencia y VHA, el 27.4% fue tratado con antimuscarínicos ($n = 287 612$). Dentro de esta muestra, 68 199 (6.5%) fueron usuarios incidentes de antimuscarínicos, entre enero de 2014 y junio de 2015.

Luego de aplicar los criterios de elegibilidad, se seleccionaron 18 075 pacientes. Entre estos usuarios incidentes, el 76.9% (13 896 individuos) empleó antimuscarínicos no selectivos. El resto de la muestra utilizó antimuscarínicos selectivos. Los muscarínicos no selectivos más usados fueron oxibutinina y tolterodina (71.9% y 17.2%, respectivamente). En cuanto a los agentes antimuscarínicos selectivos, la solifenacina fue el agente más prescrito (95%).

La tasa de caídas y fracturas fue del 27.14% para los fármacos no selectivos, y del 24.55% para los agentes selectivos, en el total de la cohorte ($p < 0.0009$). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier no revelaron ninguna asociación significativa entre el empleo de antimuscarínicos y el riesgo de fracturas y caídas (p para la prueba de *log-rank* = 0.0726). Los hallazgos principales fueron confirmados por análisis de sensibilidad, y el riesgo de caídas y fracturas no se asoció con el uso de la oxibutinina, un antimuscarínico no selectivo, en comparación con la solifenacina, un fármaco selectivo (*hazard ratio* [HR]: 1.04, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.00 a 1.09). Sin embargo, el riesgo de fracturas y caídas fue significativo en períodos de seguimiento menores de 90 días (HR: 1.05, IC 95%: 1.00 a 1.10).

No se encontraron diferencias en los riesgos de caídas y fracturas en los modelos de riesgo proporcional de Cox, entre antimuscarínicos selectivos y no selectivos (HR: 1.01, IC 95%: 0.91 a 1.11), entre usuarios de oxibutinina y solifenacina (HR: 1.06, IC 95%: 0.96 a 1.18) y entre usuarios de antimuscarínicos selectivos frente a no selectivos, en un período de seguimiento de hasta 90 días (HR: 1.03, IC 95%: 0.92 a 1.14).

La tasa de hospitalización por todas las causas fue del 24.14% para los pacientes tratados con antimuscarínicos no selectivos y del 21.58% para aquellos tratados con antimuscarínicos selectivos. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier no revelaron

una asociaci n significativa entre el empleo de estos f rmacos y el riesgo de hospitalizaci n por todas las causas (p para la prueba de *log-rank* = 0.0793). Los an lisis de sensibilidad corroboraron este hallazgo. El riesgo de hospitalizaci n no fue significativo al analizar pacientes tratados con antimuscar nicos selectivos, en comparaci n con no selectivos, y tampoco fue significativo al comparar durante un periodo de 90 d as.

Los an lisis proporcionales de Cox no revelaron un riesgo diferencial al comparar la hospitalizaci n por todas las causas entre pacientes tratados con agentes antimuscar nicos selectivos y aquellos que reciben agentes no selectivos (HR: 1.05, IC 95%: 0.95 a 1.17), usuarios de oxibutinina frente a solifenacina (HR: 1.02, IC 95%: 0.92 a 1.14) y usuarios de antimuscar nicos selectivos frente a no selectivos, en un periodo de seguimiento de hasta 90 d as (HR: 1.07, IC 95%: 0.95 a 1.20).

Se evalu el riesgo comparativo de dos resultados adversos en una cohorte nacional de pacientes adultos mayores con demencia y VHA, que emplearon antimuscar nicos selectivos y no selectivos. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de eventos, como ca das y fracturas y hospitalizaciones por todas las causas, y esto se mantuvo luego de realizar an lisis de sensibilidad.

Las investigaciones previas indicaron que existe un riesgo aumentado de fracturas y ca das u hospitalizaciones asociado con el uso de anticolin rgicos. Otros autores han comparado el empleo de oxibutinina con el de tolterodina, y no encontraron diferencias en el riesgo de ca das y fracturas, pero s un aumento en el riesgo de hospitalizaci n por todas las causas del 12%. En otros estudios se inform que la cantidad de d as de hospitalizaci n en sala com n o en cuidados intensivos fue significativamente superior para los pacientes tratados con oxibutinina que para aquellos tratados con tolterodina.

Los antimuscar nicos no selectivos son un problema sanitario en pacientes adultos mayores, debido a que la estimulaci n de los receptores M1, M2 y M4 genera trastornos de la cognici n y la memoria. Este estudio plante la hip tesis de que los antimuscar nicos no selectivos generar n mayor riesgo de eventos adversos, en comparaci n con los agentes selectivos, en pacientes adultos mayores con demencia y VHA, aunque luego esta hip tesis demostr no ser verdadera.

Esto puede deberse a los efectos diferenciales de los receptores muscar nicos y la diferencia de permeabilidad de la barrera hematoencef lica.

En conclusi n, este estudio examin el riesgo comparado de ca das y fracturas y hospitalizaci n por todas las causas, en pacientes adultos mayores con demencia y VHA que emplearon f rmacos antimuscar nicos selectivos y no selectivos. Conocer los perfiles de seguridad de estos agentes es cr tico para realizar una toma de decisiones cl nicas en esta poblaci n vulnerable, de manera de optimizar el

tratamiento y minimizar los efectos adversos. Esta investigaci n no encontr diferencias significativas en el riesgo de ca das y fracturas y hospitalizaci n por todas las causas, entre los pacientes que emplearon antimuscar nicos selectivos y aquellos que utilizaron antimuscar nicos no selectivos. Estos hallazgos son coincidentes con los an lisis de sensibilidad con diferentes definiciones para exposici n y resultados. La falta de diferencias significativas entre grupos podr a deberse a los efectos diferenciales de los receptores muscar nicos en los efectos adversos evaluados y en la permeabilidad de la barrera hematoencef lica. Por este motivo, es necesario realizar m s estudios para conocer la farmacodinamia y la farmacocin tica de estos f rmacos en pacientes adultos mayores con demencia.

 + Informaci n adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165824

5 - Retenci n Urinaria Aguda y Cirug a en la Hiperplasia Prost tica Benigna

D'Agate S, Chavan C, Della Pasqua O y colaboradores

British Journal of Clinical Pharmacology 1-36, Nov 2020

Los s ntomas del tracto urinario inferior (STUI) constituyen un trastorno frecuente en hombres adultos y tienen un impacto significativo en la calidad de vida. La investigaci n ha ampliado los conocimientos sobre la fisiopatolog a del aparato urinario inferior, sobre la etiolog a multifactorial de los STUI (incluida la hiperplasia prost tica benigna [HPB]), y ha contribuido al desarrollo de nuevos abordajes terap uticos.

La naturaleza progresiva de la HPB se refleja en el aumento progresivo de la gravedad de los STUI, medida por el *International Prostate Symptom Score* (IPSS), y en la reducci n del flujo urinario m ximo ($Q_{m x}$). El agravamiento de los STUI puede llevar a episodios de retenci n urinaria aguda (RUA) o a la necesidad de cirug a.

La meta hist ricamente preferida para los STUI/HPB fue la reducci n de los s ntomas molestos causados por el agrandamiento prost tico. Esta perspectiva ha cambiado en las ltimas dos d cadas hacia la modificaci n de la evoluci n de la enfermedad, y hacia la prevenci n de las complicaciones a largo plazo, en los hombres con alto riesgo de progresi n de la HPB. Si bien la progresi n de la enfermedad prost tica se refleja en el deterioro de s ntomas manifiestos (trastornos de vaciamiento, presencia de orina residual, infecciones, obstrucci n cr nica, insuficiencia renal), la RUA representa una complicaci n cr tica para un subgrupo de pacientes, con efectos duraderos sobre la calidad de vida. Las recomendaciones actuales para los individuos con alto riesgo de progresi n de la HPB indican el tratamiento con dos clases de f rmacos: los bloqueantes alfa-1 y los inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARI). Son escasos los estudios sobre las caracter sticas basales cl nicas y demogr ficas que se

asocian con riesgo de progresión de la enfermedad prostática, y sobre los efectos reductores del riesgo de las intervenciones farmacológicas. Estudios clínicos a gran escala indicaron una disminución significativa del riesgo de RUA y de cirugía con el tratamiento con 5-ARI. El estudio de cuatro años CombAT mostró que la combinación dutasteride/tamsulosina fue más efectiva que la monofarmacoterapia con tamsulosina en hombres con STUI/HPB de moderados a graves, y con alto riesgo de progresión de la enfermedad.

Recientemente se llevó a cabo un metanálisis basado en modelos predictivos (MABMP), con datos de seis ensayos clínicos, para caracterizar la progresión de la enfermedad y el efecto del tratamiento. El estudio mostró que la combinación dutasteride/tamsulosina tenía un efecto mayor que la monofarmacoterapia con tamsulosina sobre la reducción de la progresión de la enfermedad en pacientes con STUI/HPB moderados a graves. Los hallazgos reflejan las propiedades modificadoras de la enfermedad de los 5-ARI y resaltan las limitaciones de los tratamientos basados únicamente en la mejoría sintomática.

En el presente MABMP, los autores describen el desarrollo y la evaluación de un modelo de tiempo hasta el evento (THE), con el objetivo de caracterizar el riesgo de RUA y de cirugía por HPB luego de la aplicación de diferentes abordajes terapéuticos: placebo (PLAC), observación y tamsulosina (O+T), monofarmacoterapia con dutasteride (DUT), monofarmacoterapia con tamsulosina (TAM) y combinación dutasteride/tamsulosina (D/T), en pacientes con STUI/HPB moderados a graves, y riesgo de progresión de la enfermedad. El modelo analiza también la contribución de las características clínicas y demográficas basales al riesgo de progresión. Esta metodología provee una representación paramétrica de la tasa de eventos/incidencia y del riesgo instantáneo.

Los datos utilizados para este MABMP fueron obtenidos de seis ensayos clínicos (ARIA3001, ARIA3002, ARIA4002, CombAT, CONDUCT y ARIB3003). La selección de los estudios se basó principalmente en la posibilidad de acceso a datos a nivel individual de pacientes con STUI/HPB moderados a graves y con riesgo de progresión de la enfermedad. Los estudios CombAT y CONDUCT reflejan las recomendaciones actuales de intervenciones farmacológicas para los pacientes con STUI. Se incluyeron 140 733 observaciones clínicas de 10 238 pacientes, asignados aleatoriamente para recibir PLAC, O+T, TAM, DUT o D/T por un periodo de hasta cuatro años. Los pacientes prestaron un consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

Se construyeron histogramas para describir la distribución de las características clínicas y demográficas relevantes, y para evaluar la homogeneidad de las poblaciones de pacientes. Las variables demográficas incluidas fueron edad, etnia, peso, talla, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol y actividad sexual. Las

características clínicas incluidas fueron puntaje IPSS basal, concentración basal de antígeno prostático específico (PSA, por su sigla en inglés), volumen prostático, $Q_{m \times}$ basal, duración de los síntomas de HPB y tiempo hasta el diagnóstico de HPB. Las medicaciones concomitantes y los problemas médicos concurrentes no fueron incluidos entre las covariables.

Los valores de las covariables continuas imputados para el análisis fueron valores individuales cuando había baja proporción de datos faltantes, y medianas de la población para los datos faltantes. Los pacientes con covariables categóricas faltantes fueron reagrupados en "Otros". Al tratarse de un modelo de efectos mixtos no lineales, los pacientes fueron divididos en subgrupos para asegurar el desempeño predictivo del análisis.

Se construyó un modelo de riesgo instantáneo paramétrico, a partir de curvas de Kaplan-Meier, para describir el THE (primera RUA o cirugía relacionada con la HPB). La función de densidad probabilística que mejor describe el THE fue seleccionada de acuerdo con criterios estadísticos y gráficos. Las covariables fueron incorporadas al modelo por un procedimiento escalonado de adición prospectiva/eliminación retrospectiva. Las estimaciones finales se expresaron como *hazard ratio* instantáneo (HR). La comparación de los modelos jerárquicos se basó en la prueba del cociente de verosimilitud y en el error estándar (EE) de los parámetros. El cociente de verosimilitud se utilizó con un nivel de significación estadística de 0.01.

Se realizó un procedimiento de validación interna consistente en dividir el conjunto total de datos en un conjunto índice (80% de los datos) y un conjunto de referencia (20% de los datos). Estimaciones empíricas bayesianas obtenidas del conjunto índice fueron utilizadas para predecir los datos de referencia. El error relativo promedio y la varianza relativa promedio fueron utilizados para evaluar la consistencia del modelo. Se consideró que había un fracaso en la validación interna si el error relativo y la varianza relativa eran $\geq 30\%$.

Se utilizaron controles predictivos visuales (VPC, por su sigla en inglés) para evaluar la adecuación de los parámetros al modelo final. Se simuló en los VPC 1000 réplicas de los datos originales, considerando los valores del conjunto de datos con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

La población con datos completos estuvo formada por 10 234 sujetos. El 90.5% eran de etnia blanca. La edad de los pacientes abarcó de 47 a 94 años; el 58.9% eran mayores de 65 años. Un grupo de 402 pacientes no completaron el tratamiento y fueron excluidos del análisis. El volumen prostático medio basal de todo el grupo fue 48.5 ml y el $Q_{m \times}$ 10.2 ml/s. Antes del inicio del tratamiento, el 66% de los pacientes registró STUI moderados, y el 28.8%, STUI graves.

Antes de la parametrización del modelo se realizó un control de integridad de los datos para confirmar su exactitud. No se encontraron valores inesperados ni desviaciones. No se hallaron correlaciones ni

interacciones entre los datos demográficos y clínicos, más allá de la colinealidad conocida entre variables (p. ej., edad y valores de PSA).

Se encontró que un modelo exponencial de riesgo instantáneo era el que mejor describía el THE para la primera RUA o para la cirugía en el grupo total de pacientes y en los subgrupos formados luego de la estratificación por covariables. Para asegurar la verosimilitud biológica, y para evitar la sobreparametrización, se tuvo en cuenta la colinealidad de las covariables. Al completar el procedimiento, las covariables estadísticamente significativas incluidas en el modelo final fueron el puntaje IPSS basal, el valor de PSA basal, el volumen prostático basal y el Q_{m_x} basal.

La estimación final del modelo indicó que por cada unidad de aumento en el puntaje IPSS basal, el HR para RUA o cirugía relacionada con la HPB aumentaba en 4%. Por cada unidad de aumento del PSA, el HR se incrementaba en 8%, y por cada unidad de aumento del Q_{m_x} , el HR se reducía en un 9%.

Se encontró que el grupo DUT y el grupo D/T tenían reducciones significativas del HR basal. El tratamiento con TAM no mostró efectos significativos con relación al placebo. Los resultados indican una reducción del riesgo de RUA o de cirugía del 56.8% para los pacientes con DUT y del 66.4% para aquellos con D/T, con relación al grupo PLAC y al grupo TAM.

El tratamiento de los STUI/HPB moderados y graves ha cambiado significativamente en las últimas décadas, debido a la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas. Si bien la RUA se presenta a menudo como una verdadera emergencia, la cirugía relacionada con la HPB suele ser el resultado de la percepción de gravedad del propio paciente. Si bien hay considerable variación en los distintos estudios, la incidencia informada indica que la RUA termina en prostatectomía en alrededor del 24% al 42% de los pacientes, mientras que aquellos que evitan la cirugía tras el episodio de RUA están en alto riesgo de requerirla en el transcurso del año siguiente. La RUA y la cirugía tienen un alto costo clínico, emocional y económico para el paciente.

Si bien las recomendaciones vigentes indican los beneficios de la combinación dutasteride y tamsulosina para los individuos con STUI/HPB moderados a graves, y con riesgo de progresión de la enfermedad, en la práctica clínica los pacientes a menudo son tratados inicialmente con un bloqueante alfa. Esta práctica deja de lado el concepto de progresión y la relevancia de los tratamientos con fármacos modificadores de la enfermedad. Los autores enfatizan que los resultados de este metanálisis indican que la intervención sintomática (tamsulosina) no reduce el riesgo asociado de RUA y de cirugía.

En forma paralela a la relevancia de los datos generados en los ensayos clínicos, los modelos de riesgo instantáneo proporcional son considerados un abordaje eficiente para integrar los conocimientos existentes. Para los autores, en este estudio se demuestra la factibilidad de un abordaje paramétrico

para describir el THE (primer episodio de RUA o cirugía), en relación con factores basales de riesgo. El análisis integrado permite separar los efectos de las intervenciones sintomáticas de los de las intervenciones modificadoras de la enfermedad. Otra característica importante de este tipo de análisis es la posibilidad de cuantificar la magnitud del efecto de las características del paciente sobre el riesgo instantáneo basal, independientemente del tratamiento. Estas ventajas permiten la estratificación del riesgo y la predicción de la evolución a largo plazo.

Los resultados indican que el Q_{m_x} es la covariable de mayor influencia entre las características basales. El $Q_{m_x} < 12$ ml/s se asocia con un riesgo 4 veces mayor de RUA, en comparación con el $Q_{m_x} > 12$ ml/s. El Q_{m_x} , junto con otros valores basales, como el puntaje IPSS, el volumen prostático y el valor de PSA, permiten estratificar a los pacientes en grupos de riesgo instantáneo basal.

Los resultados muestran también que la monofarmacoterapia con tamsulosina no afecta el riesgo instantáneo basal, y no modifica la incidencia de RUA o de cirugía. El dutasteride, por otra parte, reduce sustancialmente el riesgo basal, ya sea como monofarmacoterapia (56.8% de reducción) o en asociación con tamsulosina (66.4% de reducción). Estos cambios reflejan los mecanismos biológicos de acción del dutasteride, que inhibe la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, principal andrógeno responsable del agrandamiento prostático.

La aparición de RUA y los cambios en la función vesical que tienen lugar con la HPB son objeto de interés para la investigación. Además de los cambios macroscópicos en la estructura de la pared vesical (como el engrosamiento del músculo detrusor), la obstrucción se asocia con cambios funcionales y ultraestructurales, como interrupción de la transmisión cruzada de señales para la coordinación muscular, cambios en la innervación autonómica del músculo vesical, alteraciones del reflejo medular para la micción y cambios en las concentraciones de neurotransmisores.

Los autores señalan algunas limitaciones del estudio: en primer lugar, algunas variables que podrían tener efecto sobre el riesgo instantáneo, como el volumen residual posmiccional y la estimación ecográfica del peso prostático; además, se analizaron los datos bajo la presunción de precisión de las mediciones; finalmente, el análisis va dirigido hacia los eventos a mediano y a largo plazo, y no es sensible para el corto plazo.

En conclusión, el Q_{m_x} es la covariable de mayor influencia entre las características clínicas para estimar el riesgo basal de RUA o de cirugía en pacientes con STUI/HPB moderados o graves. El Q_{m_x} , junto con el puntaje IPSS, el volumen prostático y el valor de PSA, permiten estratificar los pacientes en grupos de riesgo instantáneo basal.

Los resultados muestran también que la monofarmacoterapia con tamsulosina no afecta el riesgo instantáneo basal, y no modifica la incidencia

de RUA o de cirugía. El dutasteride, por otra parte, reduce sustancialmente el riesgo basal, ya sea como monofarmacoterapia (56.8% de reducción) o en asociación con tamsulosina (66.4% de reducción).

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165829

6 - Dutasteride/Tamsulosina en Pacientes con Hipertrofia Prostática Benigna

D'Agate S, Chavan C, Della Pasqua O y colaboradores

World Journal of Urology 1-9, Dic 2020

El tratamiento de los síntomas del tacto urinario inferior (STUI) constituye el foco principal de las intervenciones terapéuticas en los pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB). En los individuos con progresión de la enfermedad se observa deterioro clínico en el tiempo, con aumento de la gravedad de los STUI, reducción en el flujo urinario máximo ($Q_{m\ x}$), episodios de retención urinaria aguda (RUA) y requerimiento de cirugía.

El tratamiento actual de los STUI en la HPB incluye intervenciones farmacológicas y quirúrgicas. Para los pacientes con STUI moderados o graves, y con riesgo aumentado de progresión de la enfermedad (alto volumen prostático, alta concentración plasmática del antígeno prostático específico [PSA, por su sigla en inglés], edad avanzada, valores altos de orina residual posmiccional, bajo Q), el tratamiento inicial de elección es un antagonista del adrenergico alfa (bloqueante alfa), asociado con un inhibidor de la 5-alfa reductasa (5-ARI) o con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDEI-5). Los pacientes que experimentan fracaso del tratamiento farmacológico con deterioro de los síntomas pueden requerir procedimientos quirúrgicos convencionales o procedimientos mínimamente invasivos.

Los datos epidemiológicos muestran que los individuos con STUI/HPB con riesgo de progresión de la enfermedad representan una proporción significativa del total de pacientes. Existe una tendencia entre los clínicos al uso continuado de bloqueantes alfa como monofarmacoterapia en los pacientes con STUI/HPB, aun en presencia de progresión de la enfermedad. Sin embargo, las recomendaciones vigentes indican la ventaja de la utilización del tratamiento combinado con un bloqueante alfa y un 5-ARI. La base farmacológica de la ventaja del tratamiento combinado reside en la suma de los efectos de los bloqueantes alfa sobre las propiedades contractiles del músculo liso prostático, y del efecto reductor de los 5-ARI sobre la concentración (plasmática e intraprostática) de dihidrotestosterona, lo que causa involución del tejido prostático. Estos cambios llevan a una reducción, en el largo plazo, del riesgo de RUA y de la necesidad de cirugía. Desde una perspectiva farmacológica, el tratamiento combinado representa los efectos sumados de un fármaco sintomático (tamsulosina) y

de un agente con propiedades modificadoras de la enfermedad (dutasteride).

Se han esgrimido diferentes argumentos para justificar el subuso de la combinación bloqueante alfa/5-ARI, en particular los efectos de los 5-ARI sobre la función sexual y sobre la función mental. El efecto sobre la función sexual impacta principalmente en el aspecto eyaculatorio, pero el impacto es clínicamente poco relevante sobre el deseo, la actividad y la satisfacción sexuales. Por otro lado, el uso de monofarmacoterapia con un bloqueante alfa subestima los efectos adversos a largo plazo, incluyendo la RUA, la eyaculación anormal y el síndrome del iris flácido intraoperatorio.

La evidencia clínica sugiere que el retraso en la utilización de 5-ARI se asocia con aumento del riesgo de RUA y de cirugía. Recientemente han aparecido estudios clínicos de simulación (ECS) sobre los efectos a largo plazo con el tratamiento tardío con dutasteride/tamsulosina. El estudio de D'Agate y colaboradores revela diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que logran respuesta clínica al pasar de monofarmacoterapia con tamsulosina (≥ 6 meses de tratamiento) a tratamiento combinado con dutasteride/tamsulosina.

En el presente estudio, los autores utilizaron la metodología de ECS para evaluar el efecto del tratamiento tardío con dutasteride/tamsulosina en pacientes con STUI/HPB entre moderados y graves, y en riesgo de progresión de la enfermedad. Se estudió la incidencia de RUA, el tiempo hasta el primer episodio y el tiempo hasta una intervención quirúrgica en una cohorte de pacientes con características basales similares a las de aquellos incluidos en análisis previos. Las variables de resultado se analizaron en una serie de escenarios, que incluyeron la iniciación inmediata del tratamiento combinado, y la iniciación tardía de este. El análisis se basó en un modelo de tiempo hasta el evento (THE), con consideración a los efectos potenciales de las covariables basales.

La base de datos clínica y demográfica utilizada para este estudio fue obtenida de seis ensayos clínicos. La selección de estos estudios se basó en la similitud entre sus protocolos en lo referente a definiciones operativas de eventos clínicos, antecedentes clínicos de los pacientes e inclusión de información a nivel individual. Los pacientes tenían el diagnóstico de STUI/HPB de moderados a graves.

El escenario de simulación se desarrolló sobre un modelo previamente descrito de THE. Se tomó como indicación para el tratamiento combinado con dutasteride/tamsulosina una mejora de los síntomas $< 25\%$ con el tratamiento inicial. La mejora de los síntomas o su empeoramiento fueron evaluados por el puntaje *International Prostate Symptom Score* (IPSS).

El ECS incorporó al protocolo virtual 1300 pacientes en cada grupo de tratamiento, después de aplicar criterios

de inclusi n y de exclusi n. El dise o correspondi a un estudio en paralelo, con grupos aleatorios equilibrados y estratificados por covariables. El estudio simul un seguimiento de 48 meses. Los grupos de tratamiento fueron tamsulosina, tratamiento combinado dutasteride/tamsulosina desde el inicio, y tratamiento con tamsulosina con el agregado de dutasteride a los meses 1, 3, 6, 12 o 24.

Las variables de resultado fueron el tiempo hasta el evento (RUA o cirug a), y la incidencia de eventos en tiempos predefinidos. Los resultados del ECS fueron analizados con curvas de supervivencia de

Kaplan-Meier y con la prueba del orden logar tmico. Se calcul el riesgo relativo (RR) y el riesgo atribuible.

Los escenarios simulados mostraron el efecto del comienzo tard o del tratamiento combinado con dutasteride/tamsulosina sobre el riesgo de RUA y de cirug a. Tomando en cuenta las contribuciones relativas de las caracter sticas basales, el nico factor de riesgo identificado fue el comienzo tard o del tratamiento combinado, con riesgo creciente en los pacientes que incorporaban dutasteride despu s de 6, 12 o 24 meses.

Los resultados muestran que el tratamiento combinado con f rmacos modificadores de la enfermedad reduce el riesgo de RUA y de requerimiento de cirug a. El comienzo temprano del tratamiento con dutasteride/tamsulosina (< seis meses de retraso) conlleva una disminuci n del RR aproximadamente a un tercio, en comparaci n con el tratamiento con tamsulosina. En el modelo de simulaci n, a mayor retraso del inicio del tratamiento combinado, mayor incidencia de eventos.

La reducci n del riesgo de RUA y de cirug a se asoci con el efecto beneficioso del tratamiento combinado sobre la reducci n de s ntomas en el puntaje IPSS. La introducci n temprana del tratamiento combinado se vincul con una tasa de respondedores significativamente mayor que con la tamsulosina sola ($p < 0.001$), y con mayor proporci n de pacientes con mejor a significativa de los STUI ($\geq 50\%$ de modificaci n en el puntaje IPSS), cuando se compar con la introducci n tard a ≥ 6 meses a 24 meses (60.8% frente a 48.4% a 52.7%).

Las curvas de Kaplan-Meier y el gr fico acumulado de riesgo instant neo indicaron que el cambio de tratamiento de tamsulosina a dutasteride/tamsulosina m s all de los seis meses del inicio del tratamiento, tuvo un efecto significativo de aumento en la proporci n de eventos a los 48 meses.

Las alternativas terap uticas actuales para los STUI en la HPB incluyen tratamientos conservadores, farmacol gicos e intervenciones quir rgicas. La fortaleza de cada recomendaci n est determinada por la calidad de la evidencia para evaluar el equilibrio entre los efectos beneficiosos y los efectos adversos de cada tratamiento.

Las recomendaciones actuales para los pacientes con STUI/HPB moderados a graves y con riesgo de progresi n de la enfermedad indican el tratamiento inicial con un 5-ARI, combinado con un bloqueante alfa. Sin embargo, en la pr ctica cl nica los pacientes

son tratados, con frecuencia, solamente con un bloqueante alfa, y no se ha estudiado en profundidad las repercusiones del inicio tard o de los 5-ARI.

La RUA, que a menudo se presenta como una emergencia, es una complicaci n importante, con consecuencias cl nicas, econ micas y emocionales para el paciente. La indicaci n de cirug a en la STUI/HPB est basada principalmente en la percepci n de gravedad de la enfermedad. La RUA desemboca en prostatectom a en alrededor del 24% al 42% de los pacientes. Los beneficios de la combinaci n de un bloqueante alfa y de un 5-ARI en los pacientes con STUI/HPB moderados a graves han sido evaluados en estudios prospectivos y retrospectivos. La conclusi n de las investigaciones es que la tamsulosina sola no reduce el riesgo de cirug a, como s lo hace la combinaci n dutasteride/tamsulosina en los primeros seis meses del inicio del tratamiento. Las caracter sticas basales de los pacientes, si bien afectan la tasa de riesgo instant neo basal, no predicen por s solas la intervenci n quir rgica, que se ve determinada por el tipo de tratamiento. En el presente estudio, las caracter sticas basales demogr ficas y cl nicas no difirieron entre los no respondedores a la tamsulosina y los pacientes con tratamiento combinado.

Desde un punto de vista metodol gico, los ECS ofrecen la oportunidad de controlar el efecto de factores de confusi n. Los ensayos cl nicos prospectivos podr an ser considerados ticamente inaceptables, dado que la recomendaci n actual es el tratamiento combinado. Los estudios retrospectivos, por otra parte, presentan el problema de controlar la censura estad stica de los datos y otras desviaciones dif ciles de evitar. Los autores sostienen que las diferencias observadas en escenarios simulados podr an tener mayor relevancia en la vida real.

Los investigadores reconocen algunas limitaciones del estudio: que deben establecerse varios supuestos previos (caracter sticas del estudio, precisi n del modelo, generalizabilidad de los resultados, entre otros) y que no se asumi ning n supuesto previo en relaci n con el efecto residual de la tamsulosina.

En conclusi n, el uso de un modelo de ECS permiti la evaluaci n de las consecuencias del comienzo tard o del tratamiento combinado con dutasteride/tamsulosina. El retraso en el inicio del tratamiento combinado por ≥ 6 meses aument significativamente el riesgo de RUA y de cirug a asociada con la RUA, con respecto a los pacientes que iniciaron el tratamiento con la combinaci n. El tratamiento combinado temprano con dutasteride/tamsulosina muestra mayor tasa de respuestas, mejor a de s ntomas y retardo en la progresi n de la enfermedad.

7 - Respuestas Erectiles Dinámicas en un Nuevo Modelo Experimental Peniano

Hashimoto D, Hirashima T, Yamada G y colaboradores

Biology of Reproduction 1-12, Ene 2021

La disfunción eréctil (DE) es un trastorno de alta prevalencia, correlacionado con enfermedades tales como la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia. Estas enfermedades afectan en general el sistema vascular, especialmente la microvasculatura. El envejecimiento progresivo de las poblaciones y los estilos de vida poco saludables han sido señalados como causa del aumento en la prevalencia de DE.

El cuerpo cavernoso –consistente en endotelio, músculo liso y pericitos–, forma la estructura principal del pene. La erección ocurre con el aumento del flujo sanguíneo en el cuerpo cavernoso y con la expansión del espacio sinusoidal. Muchos estudios han indicado que la interacción entre el músculo liso y el endotelio es esencial para la regulación del flujo sanguíneo, pero las respuestas erectiles dinámicas (RED) del cuerpo cavernoso en la erección no han sido investigadas adecuadamente, por falta de modelos experimentales.

Los sistemas experimentales hasta el presente han analizado ciertos parámetros limitados del tejido peniano, como la presión intracavernosa (PIC) y la tensión mecánica, pero no son aptos para el análisis del proceso dinámico de contracción-relajación del cuerpo cavernoso. Varias líneas de investigación han señalado la presencia de procesos reguladores de contracción-relajación inducidos por la fenilefrina y por elóxido nítrico, que reproducen las RED. Se sabe que la transducción de señales del calcio es también un factor regulador esencial para la erección. La concentración intracelular de calcio es regulada por 2 vías metabólicas principales, ubicadas en la membrana celular y en el retículo sarcoplásmico; en este último actúan el receptor de rianodina y el receptor del trifosfato de inositol (IP_3). Las alteraciones del calcio se informan generalmente en los pacientes con DE.

En este estudio, se describe un nuevo sistema de explante para evaluar las respuestas erectiles penianas durante la contracción-relajación. Se utilizó la microscopía de excitación de doble fotón (TPEM, *two-photon excitation microscopy*) para poner de manifiesto el movimiento sincrónico de los espacios sinusoidales y del cuerpo cavernoso.

El estudio fue realizado en 2 universidades japonesas. Los protocolos y los procedimientos fueron aprobados por los comités locales de ética para la investigación en animales. Se utilizaron ratones ICR de 8 semanas de edad y ratones transgénicos EGFP. Los tejidos de cuerpos cavernosos provenientes de penes murinos fueron explantados de los animales y fijados con técnicas estandarizadas de microdissección.

Se realizaron tinciones de inmunofluorescencia para anticuerpos. El proceso de contracción-relajación fue registrado por un programa de análisis temporal de imágenes. La vasoconstricción se indujo con

fenilefrina y la relajación con nitroprusiato de sodio. Se estudió la respuesta del explante a la administración de tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) utilizado para el tratamiento de la DE. Se utilizaron inhibidores del calcio (nifedipina, rianodina, xestopongina C) para observar la reacción ante la vasoconstricción con fenilefrina. El proceso de contracción-relajación en el explante fue observado con estereomicroscopía y con TPEM.

El análisis estadístico de la contracción-relajación se hizo con las pruebas de Steel-Dwass y de Kruskal-Wallis. Para la respuesta del calcio se utilizó la prueba de Tukey-Kramer y ANOVA unilateral. Se empleó la prueba de la *t* de Student y la prueba F para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Las tinciones con inmunofluorescencia identificaron las células endoteliales, los pericitos y las células musculares lisas. La administración de fenilefrina al sistema explantado produjo contracción, así como la administración deóxido nítrico y de nitroprusiato produjeron relajación. La adición de tadalafilo aumentó la relajación inducida por el nitroprusiato. El explante de cuerpo cavernoso mostró también relajación significativa como respuesta a la administración de nifedipina, en comparación con el control. Se utilizaron los inhibidores del calcio rianodina y xestopongina para evaluar la inhibición de la contracción producida por lamfenilefrina; los explantes pretratados con xestopongina mostraron retraso y atenuación de la contracción inducida por la fenilefrina.

Las imágenes de los videos temporizados mostraron la entrada y la salida de sangre a los cuerpos cavernosos, en respuesta a los agentes incorporados al tejido. Durante el proceso de contracción-relajación se observó alternativamente reducción y expansión de la longitud de las fibras de colágeno y de los espacios sinusoidales. Se observaron diferencias regionales de contracción-relajación en el tejido del explante, lo que los investigadores atribuyen a la diferente expresión de actina en las células contractiles. La TPEM mostró que la adición de tadalafilo produce a relajación de los espacios sinusoidales (este efecto no se observó con estereomicroscopía).

Se realizó PCR en tiempo real para evaluar la respuesta de estrógenos después de ciclos repetidos de contracción-relajación. Se comprobó un incremento significativo en la expresión de genes marcadores de estrés oxidativo (*Hif1a*, *Gpx1*, *Sod1*), y de genes asociados con la contracción (*RhoA*, *Rock-1*, *Rock-2*).

La erección es un proceso esencial para la copulación y para la reproducción. El tejido eréctil del pene es el cuerpo cavernoso y presenta diversos mecanismos que juegan un papel central en la regulación del

flujo interno de sangre. Se han desarrollado diversos modelos experimentales para analizar las respuestas erectiles del cuerpo cavernoso en el hombre. Si bien existen diferencias morfológicas entre el pene humano y el de ratón, existen también muchas características biológicas comunes. Las respuestas dinámicas de los sinusoides durante los ciclos de contracción-relajación no han sido bien descritas debido a la ausencia de modelos experimentales adecuados.

El presente estudio describe un modelo experimental novedoso que permitirá análisis estructurales y fisiológicos del cuerpo cavernoso y del mecanismo de erección. Los explantes de cuerpo cavernoso de ratones incluyen muchos sinusoides, lo que permite analizar los ciclos de contracción-relajación inducidos por agentes farmacológicos. Una de las ventajas de este modelo es la capacidad de realizar reiterados ciclos de contracción-relajación.

Los sistemas se combinan con TPDM para visualizar las respuestas de los sinusoides. La TPDM tiene la ventaja de obtener imágenes de muestras de profundidad, de hasta 1 mm, y de poder visualizar estructuras peridicas, como las fibras de colágeno. La observación mediante TPDM sugiere una distribución diferencial de los sinusoides cercanos a la túnica externa, con respecto a la región central. Las arterias helicinas del pene son las encargadas de proveer la adecuada irrigación del cuerpo cavernoso. Se ha informado aumento de la expresión del colágeno en las regiones centrales del cuerpo cavernoso en el ratón envejecido, lo que puede correlacionarse con irrigación más eficiente de los sinusoides exteriores.

La creación de fármacos para tratar la DE es una de las áreas principales de interés en la industria farmacéutica. Se calcula que entre el 5% y el 20% de los hombres en el mundo padecen DE de moderada a grave. Se considera que la evaluación de los agentes directamente en el tejido del cuerpo cavernoso en modelos *in vitro*, es preferible a la administración de estos fármacos *in vivo*. Uno de los tratamientos de la DE, además, es la inyección directa del fármaco (prostaglandina E1) en el tejido erectil. Hasta el presente, no se contaba con sistemas experimentales adecuados para observar el efecto de estos tratamientos sobre el proceso dinámico de contracción-relajación.

El modelo descrito en este estudio es útil para evaluar las respuestas tisulares a fármacos que modifican la PIC, como el tadalafilo y los bloqueantes del calcio. La transducción de señales del calcio cumple una función central en la erección peniana. Investigaciones previas han sugerido la participación del receptor de rianodina en la transducción del calcio y en la erección. El actual modelo experimental indica la participación del receptor IP3 en el proceso de contracción-relajación.

En el presente estudio se evaluó también la respuesta de estrés del cuerpo cavernoso, luego de ciclos repetidos de contracción-relajación. Se sabe que el estrés mediado por el oxígeno o por la presión puede causar daño al cuerpo cavernoso durante

la erección, y que el estrés oxidativo es uno de los factores de riesgo para la DE. La adecuada función erectil requiere la recuperación del estrés después de los ciclos de contracción-relajación. Se han señalado varias vías de transducción de señales relacionadas con la recuperación del cuerpo cavernoso, y varios genes que se expresan en el proceso de contracción-relajación, como *Hif1a*, uno de los principales genes que responden a la hipoxia. En este modelo pudo comprobarse el incremento en la expresión de estos genes relacionados con la hipoxia luego de ciclos reiterados de contracción-relajación.

En conclusión, el estudio describe un modelo *in vitro* de explante de cuerpo cavernoso murino para analizar las RED durante el proceso de contracción-relajación, inducido por la administración de fenilefrina y deóxido nítrico, y observado por TPDM. El sistema es apto para estudiar el efecto de fármacos, la expresión de genes relacionados con la contracción-relajación y la expresión de marcadores de estrés oxidativo.



+ Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/166406

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 9 (2021) 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 | ¿Cuál es la definición de azoospermia? | A) Incapacidad de lograr una eyaculación. B) Presencia de células distintas de espermatozoides en la eyaculación. C) Bajo volumen de líquido seminal en la eyaculación. D) Ausencia de espermatozoides en la eyaculación. E) Ninguna de las anteriores. |
| 2 | ¿Qué hormona debe evaluarse en pacientes infértiles con niveles bajos de hormona luteinizante (LH) o deficiencia de testosterona? | A) Estrógenos. B) Gonadotropina coriónica humana (hCG). C) Prolactina. D) Testosterona. E) Todas las anteriores. |
| 3 | ¿Qué modelo animal se utiliza con mayor frecuencia para estudiar el cáncer de próstata? | A) Ratas. B) Cerdos. C) Primates. D) Todas son correctas. E) Ninguna es correcta. |
| 4 | De la siguiente lista, ¿cuál es un agente antimuscarínico selectivo? | A) Oxibutinina. B) Solifenacina. C) Trospio. D) Tolterodina. E) Aspirina. |
| 5 | ¿Cuál de las siguientes variables tiene mayor influencia para predecir el riesgo de progresión en los pacientes con hiperplasia prostática benigna? | A) Puntaje IPSS. B) Volumen prostático. C) Flujo urinario máximo. D) Valor de antigeno prostático específico. E) Volumen residual posmiccional. |
| 6 | ¿Cuál de los siguientes no se considera un factor de riesgo de progresión de la enfermedad prostática? | A) Eyaculación retrógrada. B) Alto volumen prostático. C) Alta concentración plasmática del antígeno prostático específico. D) Valores altos de orina residual posmiccional. E) Bajo flujo urinario máximo. |
| 7 | ¿Cuáles son los vasos principales que proveen la irrigación del cuerpo cavernoso? | A) Arterias ventrolaterales. B) Arterias perforantes anteriores. C) Arterias helicinas. D) Arterias cavernosas. E) Ninguna de las anteriores. |

Respuestas correctas

| TD N° | Respuesta | Fundamento | Opción |
|-------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1 | Ausencia de espermatozoides en la eyaculación. | La azoospermia se define como la ausencia de espermatozoides en la eyaculación, y es necesario diferenciar a la azoospermia obstructiva de la no obstructiva. | D |
| 2 | Prolactina. | Los pacientes con libido disminuida y deficiencia de testosterona, con un nivel de LH bajo, pueden verse beneficiados con una medición de prolactina para evaluar la presencia de hiperprolactinemia. | C |
| 3 | Ninguna es correcta. | A pesar de la alta incidencia del cáncer de próstata en los hombres, la enfermedad está virtualmente ausente en otros mamíferos, incluidos los primates en cautiverio, lo que elimina la posibilidad de contar con modelos animales adecuados. | E |
| 4 | Solifenacina. | Los antimuscarínicos como la oxibutinina, la tolterodina, el trospio y la fesoterodina no son selectivos, debido a su alta afinidad por receptores M3 responsables por la contractilidad vesical. | B |
| 5 | Flujo urinario máximo. | El flujo urinario máximo (Q_{max}) es la covariable de mayor influencia entre las características basales para predecir el riesgo de progresión de la enfermedad. Un $Q_{max} > 12$ ml/s se asocia con un riesgo 4 veces mayor de retención urinaria aguda, en comparación con un $Q_{max} < 12$ ml/s. | C |
| 6 | Eyaculación retrógrada. | Se consideran factores de riesgo de progresión de la enfermedad prostática el alto volumen prostático, la alta concentración plasmática del antígeno prostático específico, la edad avanzada, los valores altos de orina residual posmiccional y el bajo flujo urinario máximo. | A |
| 7 | Arterias helicinas. | Las arterias helicinas del pene son las encargadas de proveer la adecuada irrigación del cuerpo cavernoso. | C |