



EDITORIAL



Jorge Gutierrez-Aceves, MD, Editor
Secretario General CAU
Winston-Salem, North Carolina

Los convenios de colaboración científica que la Confederación Americana de Urología (CAU) tiene con las principales organizaciones urológicas internacionales han permitido incrementar la calidad de la educación en urología que la CAU ofrece a sus miembros a través de la participación en distintas actividades dentro de los programas CAU de destacados profesores internacionales, así mismo, han permitido a distinguidos profesores de la CAU estar presente en los principales foros urológicos internacionales y presentar sus trabajos de investigación y su experiencia.

Estos convenios de colaboración

con la Asociación Europea de Urología (EAU), con la Asociación Americana de Urología (AUA) y con la Sociedad Internacional de Urología (SIU), han sido recientemente renovados con compromisos a largo plazo que garantizan una colaboración científica que sin duda será de beneficio para los planes educativos de la CAU para los siguientes años.

El curso CAUREP (curso para residentes y urólogos de la CAU de la EAU), los simposios EAU, simposio AUA y la conferencia SIU dentro de los programas de los congresos CAU son una muestra de esta colaboración científica. Así mismo, la CAU tiene ahora una participación mas activa en los congresos internacionales. Durante el congreso de la EAU, la CAU participa en la sesión conjunta EAU/CAU, sesión que tiene una audiencia cada vez mayor, mas de 500 asistentes este año en el congreso Londres 2017, y presenta la conferencia CAU durante el congreso. En el congreso de la AUA, la sesión conjunta de la AUA/CAU sigue siendo uno de los eventos mas

exitosos de ese congreso con una asistencia que rebasa cada año los 2,000 urologos, y por primera vez este año, se presentara la conferencia CAU dentro del programa del congreso. La CAU presenta una conferencia durante el congreso de la SIU. Estos son los principales ejemplos de la colaboración científica de la CAU con sus socios internacionales.

En otra nota, nos llena de satisfacción poder presentar el programa del próximo congreso CAU/Bolivia 2017. Uno de los objetivos de esta Junta Directiva y mía en lo personal era tener el programa del congreso CAU 6 meses antes de la celebración del congreso, y así lo hemos hecho. A diferencia de otros años, en esta ocasión, el programa del congreso esta prácticamente terminado en su estructura general, tu lo puedes consultar ya en la pagina www.caubolivia2017.com y en la pagina www.carnet.org.

Es un programa de un magnifico nivel académico, con una intensa carga de 5 dias completos de actividades, con una duración de hasta 11 horas cada día, que cubre

todas las especialidades de la urología y que cuenta con un excelente grupo de profesores internacionales de Europa, Norte América y, sin duda, lo mejor de Latinoamérica. El programa incluye diferentes secciones como cursos instruccionales, sesiones plenarias, simposios, trabajos libres y una sección de sesiones especiales con simposios presentados por las diferentes Sociedades Nacionales y los distintos grupos de trabajo de la CAU.

A partir de este numero de AUA News en español me estaré refiriendo a las distintas partes del programa CAU/Bolivia 2017. Así mismo, te estaremos informando por los distintos medios informativos de la CAU de los avances del programa y del congreso en general.

La Junta Directiva esta cumpliendo con los objetivos establecidos al inicio de esta gestión, nos queda solamente invitarte desde ya a que te involucres y participes del congreso CAU/Bolivia 2017, con tu participación este evento será sin duda todo un éxito. ♦



VOLUME 10 | ISSUE 5
SPANISH EDITION

Editor, Spanish Edition

Jorge Gutierrez-Aceves, MD
Winston-Salem, North Carolina, USA

Associate Editors, Spanish Edition

Oscar Negrete-Pulido, MD
Leon, Mexico

Carlos Méndez-Probst, MD
Mexico City

APE y Metástasis de Cáncer de Próstata: La Tarea en la Mano



Adrién Bernstein, MD



Peter N. Schlegel, MD



Jonathan E. Shoag, MD



Jim C. Hu, MD, MPH

New York, New York

El cáncer de próstata es la malignidad sólida más frecuentemente diagnosticada en los hombres americanos con un estimado de 161,360 nuevos casos y 26,730 muertes en 2017.¹ Después de la adopción

generalizada del tamizaje con antígeno prostático específico (APE) en los 1990s, la mortalidad específica por cáncer de próstata (MECP) disminuyó 40% y las metástasis al diagnóstico disminuyeron 80%.²

Sin embargo, la preocupación de que los hombres están siendo sometidos a los daños del tratamiento sin un claro beneficio oncológico llevo a que la USPSTF (Fuerza de Tareas de Servicios Preventivos de los Estados Unidos) recomendara en 2008 que no se realizara tamizaje con APE en hombres mayores de 75 años.

En 2012 la USPSTF extendió esta recomendación a todos los hombres sin importar la edad, citando la ausencia de beneficio en la supervivencia del estudio de tamizaje de cáncer PLCO (Próstata, Pulmón, Colorectal y Ovárico) y solo un modesto beneficio en la supervivencia en el ERSPC (Estudio Aleatorizado Europeo para el Tamizaje en Cáncer de Próstata).³

Grade Change for PSA

▼ Continuación de la página 1

Después de la recomendación 2012 de la USPSTF hubo una disminución relativa del 18% en las pruebas de APE entre 2010 y 2013 que fueron capturadas por una encuesta nacional representativa.⁴ De manera similar un estudio de una encuesta nacional ambulatoria reveló una disminución de 64% y 39% en el uso del tacto rectal y tamizaje por APE respectivamente por médicos de atención primaria en el año después de la liberación inicial de la recomendación de la USPSTF.⁵ Rio abajo esto ha resultado en una disminución del 12.7% en biopsias de próstata y una disminución de 30.3% de prostatectomías radicales.

A pesar de la disminución global en el volumen de biopsias de próstata, hubo un incremento de 28.8% en el volumen de biopsias prostáticas por vigilancia activa,⁶ consistentes con un estudio adicional demostrando que casi el 50% de los hombres diagnosticados con cáncer de próstata están actualmente en bajo vigilancia activa.⁷ Nacionalmente, las tendencias epidemiológicas publicadas por la Sociedad Americana de Cáncer demuestran que la incidencia del cáncer de próstata ha ido disminuyendo desde mediados de los 2000s, seguida por una década de estabilidad relativa, de 176 por 100,000 hombres en 2007 a 112 por 100,000 hombres en 2013.¹

Recientemente analizamos el registro SEER (Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales)

para evaluar los cambios en las metástasis de cáncer de próstata. Demostramos que la proporción de hombres con metástasis a los ganglios linfáticos al momento de la prostatectomía radical ha ido incrementando durante la última década en hombres menores de 75 años de 2.4% a 5.9% y en hombres de 75 años o mayores de 1.6% a 9.6%.⁸ En términos de incidencia de metástasis distantes al momento del diagnóstico, desde 2010 esto incremento en hombres de 75 o más años de 386.9 casos por 1 millón de hombres en 2011 a 434.7 por 1 millón de hombres en 2013.⁹

Aunque actualmente la MECP no ha cambiado, se predice que el abandono del tamizaje resultara en un incremento en las metástasis al momento del diagnóstico de entre 46% a 57% en los próximos 10 años y unas 36,000 a 57,000 muertes evitables por cáncer de próstata.²

La clarificación reciente por Shoag et al de que la contaminación en el brazo control del ensayo PLCO se aproximó al 90% ha llevado a la aceptación generalizada de que los resultados del estudio no son interpretables en términos de los beneficios potenciales del tamizaje por APE en la MECP.¹⁰ Afortunadamente, los esfuerzos de abogacía de la AUA han llevado a la nominación para la USPSTF al Dr. David Penson, tradicionalmente un comité de expertos en medicina primaria y preventiva.

Solo hace algunas semanas la USPSTF revisó la recomendación para el tamizaje con APE a un grado

C: los médicos deben de informar a los hombres de entre 55 a 69 años acerca de los beneficios potenciales y daños de tamizaje basado en APE para cáncer de próstata. La actualización del ERSPC fue mencionado como un pilar de evidencia.

Con un seguimiento a 13 años 781 hombres necesitan ser incluidos en tamizaje para prevenir una muerte por cáncer de próstata.¹¹ Esto es más favorable que los números de la mastografía, la cual requiere de tamizar a 1339 mujeres entre 50 a 59 años para prevenir 1 muerte y que tiene una recomendación grado B de la USPSTF.¹²

Hay muchas razones para ser optimista acerca del futuro del tamizaje basado en APE y el tratamiento de cáncer diagnosticado de manera subsecuente. Esfuerzos para minimizar el sobre diagnóstico usando biomarcadores adicionales e imágenes de resonancia magnética nuclear multiparamétrica son muy prometedores. Más aun el uso de la vigilancia activa está incrementando, la medicina de precisión y pruebas moleculares probablemente mejoraran la estratificación del riesgo para vigilancia activa.

Finalmente, el cambio de la recomendación sirve de lección crítica de que la carga descansa en el urólogo para el diagnóstico y tratamiento responsable y a conciencia del cáncer de próstata.

Nosotros hemos sido criticados por recomendaciones auto-serviciales.¹³ debemos de cuestionar, investigar y avanzar sin reposo. ♦

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer sta-

tistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; **67**: 7.

- Gulati R, Tsodikov A, Etzioni R et al: Expected population impacts of discontinued prostate-specific antigen screening. Cancer 2014; **120**: 3519.
- Moyer VA and U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012; **157**: 120.
- Jemal A, Fedewa SA, Ma J et al: Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. JAMA 2015; **314**: 2054.
- Shoag J, Halpern JA, Lee DJ et al: Decline in prostate cancer screening by primary care physicians: an analysis of trends in the use of digital rectal examination and prostate specific antigen testing. J Urol 2016; **196**: 1047.
- Halpern JA, Shoag JE, Artis AS et al: National trends in prostate biopsy and radical prostatectomy volumes following the US Preventive Services Task Force guidelines against prostate-specific antigen screening. JAMA Surg 2017; **152**: 192.
- Cooperberg MR and Carroll PR: trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990-2013. JAMA 2015; **314**: 80.
- Hu JC, Nanus DM and Sedrakyan A: Increase in prostate cancer metastases at radical prostatectomy in the United States. Eur Urol 2017; **71**: 147.
- Hu JC, Nguyen P, Mao J et al: Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. JAMA Oncol 2016; doi:10.1001/jamaoncol.2016.5465.
- Shoag JE, Mittal S and Hu JC: Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. N Engl J Med 2016; **374**: 1795.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al: Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014; **384**: 2027.
- U.S. Preventive Services Task Force: Final Recommendation Statement: Breast Cancer: Screening. Available at <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/breast-cancer-screening>. Accessed April 7, 2017.
- Brawley OW: Prostate cancer screening may do more harm than good. November 11, 2011. Available at <http://www.cnn.com/2011/11/01/opinion/brawley-prostate-cancer-screening/>. Accessed April 7, 2017.

Radioterapia de Salvamento Temprana después de la Prostatectomía Radical



Sudhir Isharwal, MD

Andrew J. Stephenson, MD

Cleveland, Ohio

cáncer de próstata localizada tendrán recurrencia bioquímica (RBQ) dentro de los primeros 10 años después de la cirugía. Los resultados patológicos adversos asociados con la RBQ son, mayor Gleason, márgenes quirúrgicos positivos (MQP), extensión extracapsular e involucro de las vesículas seminales.

En hombres con estas características adversas, la información obtenida de los estudios aleatorizados han demostrado el beneficio de la radioterapia adyuvante (RTA) para disminuir la

probabilidad del RBQ y recurrencia local. Ya que una buena proporción de hombres con estas características serán curados con la PRR solamente, existe un riesgo de sobretratamiento y exposición innecesaria a la toxicidad temprana o tardía de la radioterapia, así como a un efecto en la calidad de vida.

La radioterapia de salvamento (RTS) administrada en hombres con RBQ ha demostrado ser efectiva en proporcionar una respuesta bioquímica durable y un incremento en la sobrevida cáncer específica. Hasta el momento, no existe información de estudios aleatorizados que comparen RTA vs RTS, aunque varios estudios están actualmente en curso. La pregunta más importante es cuando se pierde la oportunidad de cura si la radioterapia postquirúrgica se retrasa hasta que existe evidencia

de RBQ.

La información del beneficio de la RTA en pacientes con características patológicas adversas son derivadas principalmente de 3 estudios aleatorizados de diseño de estudio similar, se trata del SWOG (Southwest Oncology Group) 8794, EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 22911 y la German Cancer Society (ARO 96-02).¹ Estos estudios aleatorizaron pacientes con características patológicas adversas (pT3, márgenes positivos, extensión extracapsular, invasión a vesículas seminales) a recibir radioterapia inmediata vs observación y reportaron una mejoría en la sobrevida libre de metástasis y sobrevida general (SG) que no fue confirmada por

▼ Continúa en la página 3

Aproximadamente el 15 a 20% de los hombres que son sometidos a prostatectomía radical (PRR) por

Radioterapia Temprana posterior a la Prostatectomía

▼ Continuación de la página 2

el EORTC 22911 o el ARO 96-02. Debido a que los estudios SWOG y EORTC incluyeron pacientes con antígeno prostático específico (APE) mayor a 0.2 ng/ml, se ha argumentado que estos estudios están mejor descritos como comparaciones entre radioterapia de salvamento temprana o adyuvante versus radioterapia de salvamento tardía o no radioterapia.

Los temas de sobretratamiento y toxicidad son también importantes. En los ECAs la sobrevida libre de recurrencia bioquímica (SLR-b) fue aproximadamente 50% en el brazo de observación, indicando sobretratamiento si se ofrece RTA a todos los hombres con características patológicas adversas. En el SWOG 8794 se observó un mayor índice de complicaciones en el grupo de RTA vs observación (23.8% vs 11.9%). Las complicaciones rectales como proctitis y sangrado fueron observadas en el 3.3% en el grupo de RTA vs 0% en el grupo de observación. De manera similar, la estenosis de uretra y los índices de incontinencia fueron mayores en el grupo de RTA.

Recientemente Zifuto y cols reportaron un peor índice de recuperación de la función eréctil a 3 años (29% vs 11%) así como índice de recuperación de incontinencia (59% vs 42%) con RTA comparada con RTS.² Aunque pequeño, el mayor riesgo de neoplasias secundarias asociadas con la radioterapia es bien conocido.

La racionalización de la RTS está basada en el hecho de restringir la radioterapia y su toxicidad a los hombres con RBQ. Además, el APE podría indicar la recurrencia mientras la enfermedad aún está localizada a la pelvis, por lo que se puede lograr la curación con la RTS antes de la progresión sistémica. Además, el riesgo de muerte por causas competitivas podría ser mayor que la mortalidad cáncer específica (MCE) en la mayoría de los hombres que requieren radioterapia postoperatoria.

Existe evidencia sustancial de estudios observacionales que demuestra que la RTS es efectiva en el control local de la enfermedad, reduce las metástasis a distancia y mejora la MCE. En estudios retrospectivos de RTA vs RTS la mayoría de los hombres reciben RTS tardía cuando la recurrencia de la enfermedad está confirmada clínicamente y por lo

tanto los resultados de la RTA es mejor. Los estudios que concluyen que la RTA es superior están sesgados en el sentido de que el hombre en el brazo de observación no se encontró bajo el protocolo para someterse a RTS. Solo aproximadamente el 33% de los hombres en el estudio SWOG 8794 recibieron RTS, y fue administrada cuando el APE se encontraba alrededor de 1 ng/ml.

La relación entre el APE preoperatorio y el resultado de la RTS es continuo y el punto de corte óptimo no está definido. Sin embargo, se observaron peores resultados con APE mayor a 0.2 ng/ml. Además del APE, también se relaciona a otros factores a la respuesta de la RTS como el tiempo de doblaje del APE así como el tiempo de RBQ.

Pfister y cols analizaron 10 estudios retrospectivos y observaron

que la RTS temprana (APE menor a 0.5 ng/ml) presentó mejor control del cáncer y SLR-b comparada con la RTS tardía.³ Incluso en el grupo con RTS, la SLR-b mejoró entre aquellos con APE menor.

En un estudio multicéntrico realizado por Tendulkar y cols, el estado libre de recurrencia bioquímica (LRBQ) a 5 años fue mayor (71%) cuando se administró la RTS con un APE pretratamiento menor a 0.2 ng/ml.⁴ Con un incremento en el APE pre-RTS, existió una disminución gradual en la libertad de la falla bioquímica a 37% del el grupo con el APE pre RTS mayor a 2 ng/ml. Igualmente el índice de metástasis a distancia a 10 años aumento de 9% para el APE menor a 0.2 ng/ml a 37% en el grupo con APE mayor a 2 ng/ml.

En otro estudio realizado por

Abugharib y cols, un incremento en el APE pre-RTS de menos de 0.2 ng/ml a 0.5 ng/ml se asoció con una peor libertad de RBQ (62% vs 27%), la libertad de bloqueo hormonal (BH) (77% vs 49%), sobrevida libre de metástasis a distancia (86% vs 66%) y MCE (7% vs 20%).⁵ Estos estudios remarcan la importancia de utilizar la RTS temprana en el escenario de falla a tratamiento cuando el APE es menor a 0.2 ng/ml.

Los estudios aleatorizados prospectivos que comparan la RTA vs RTS temprana, GETUG.17 (Group d'Etude des Tumeurs Uro-génitales) y el RAVES (Radiotherapy-Adyuvant vs Early Salvage), están en curso y los resultados son esperados con ansia (ver tabla). Con el uso de pruebas de APE ultrasensible, la RBQ puede

▼ Continúa en la página 4

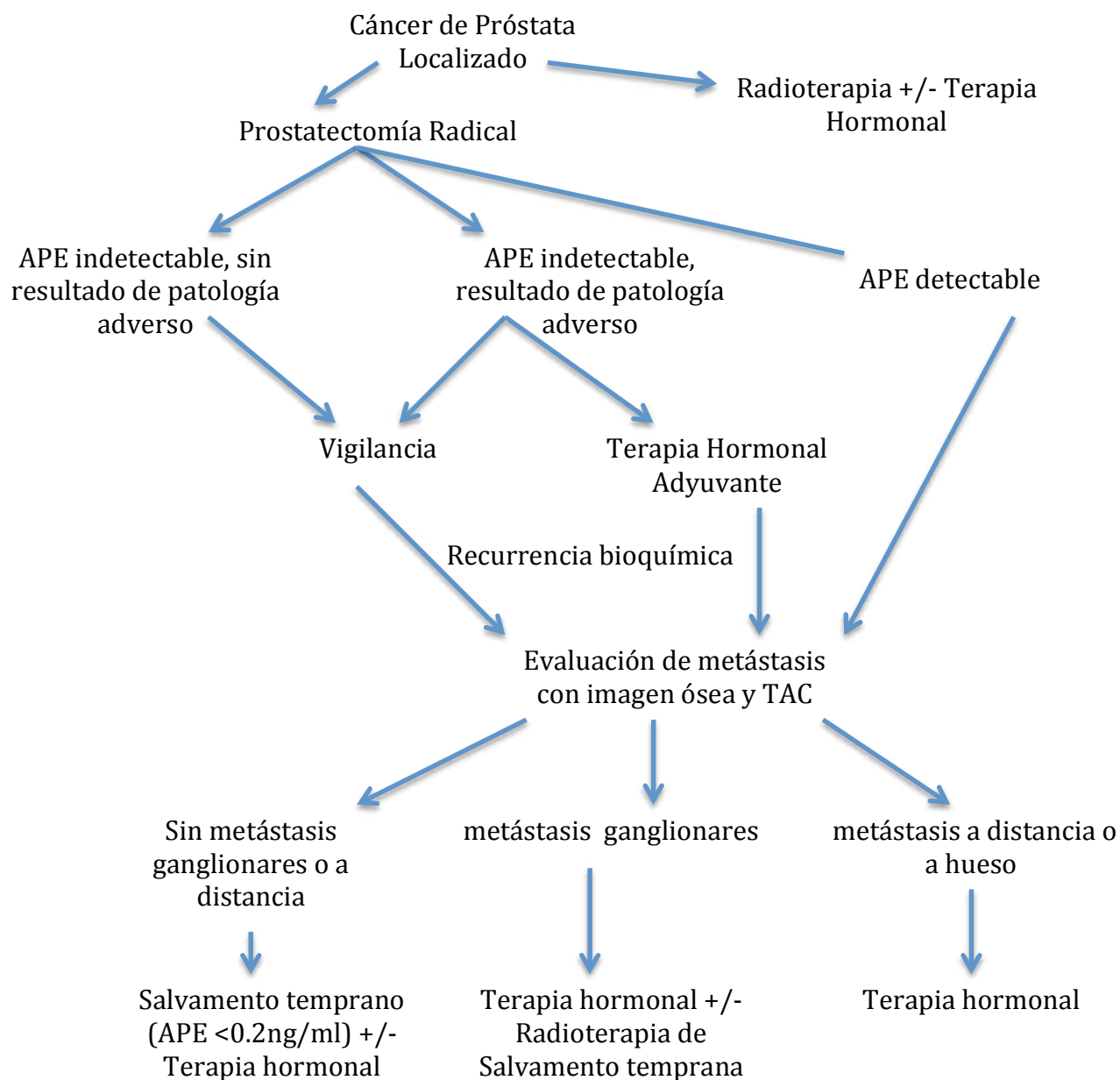


Figura. Paradigma de tratamiento actual para cáncer de próstata localizado. TAC, tomografía computada de abdomen.

Radioterapia Temprana posterior a la Prostatectomía

▼ Continuación de la página 3

ser detectada incluso cuando el APE es aún menor a 0.2 ng/ml. La RTS debería ser ofrecida en primera instancia después de confirmar la

recurrencia del APE, cuando se mantenga por debajo de 0.2 ng/ml para otorgar un beneficio máximo. Además, los hallazgos del RTOG 9601 y el GETUG-16 indican que los resultados de la RTS pueden mejorar con la adición del bloqueo hormonal y los resultados del estudio RADICALS (Radiotherapy and Androgen

Deprivation in Combination After Local Surgery) confirmarán estos hallazgos. En conclusión, la RTS temprana otorga índices de cura y control de la enfermedad comparables con aquellos de la RTA limitando la toxicidad a los hombres con RBQ. Hasta que no haya evidencia concluyente disponible

que demuestre que beneficio de la RTA está por encima de la RTS, debería existir una discusión multidisciplinaria acerca de los pros y contras de cada abordaje en el paradigma del tratamiento y su impacto en la calidad de vida para realizar una toma de decisión informada (observar figura). ♦

Tabla. Estudios clínicos aleatorizados en curso de radioterapia adyuvante, radioterapia temprana de salvamento y tratamiento hormonal

Estudio	Diseño	Tamaño de la cohorte	Tiempo de la RTA	Desencadenante de la RTS temprana	Punto final primario	Puntos finales secundarios
RAVES (NCT00860652)	RTA vs RTS temprana	470	Primeros cuatro meses post PRR	APE mayor a 0.2 ng/ml en los primeros 4 meses	L-RBQ con APE mayor a 0.4 ng/ml	SG, sobrevida Ca específica, tiempo de falla local, tiempo de falla a distancia
RADICALS † (NCT00541047)	RTA vs RTS temprana/+ HT	>4,000	Primeros 5 meses post PRR	Dos incrementos consecutivos de APE + mayores a 0.1 ng/ml o 3 incrementos consecutivos de APE	Sobrevida Ca específica	SG, sobrevida libre de progresión clínica, libertad de falla a tratamiento, libertad de toxicidad del tratamiento, resultados reportados por el paciente
GETUG-17 (NCT00667069)	RTA vs RTS temprana + HT	718	Primeros 6 meses post PRR	APE mayor a 0.2 ng/ml pero antes de ser mayor a 2 ng/ml	Sobrevida libre de eventos a 5 años	SG, sobrevida libre de metástasis, calidad de vida, toxicidad

1. Ko EC, Michaud AL and Valicenti RK: Post-operative radiation after radical prostatectomy. *Semin Radiat Oncol* 2017; **27**: 50.
2. Zaffuto E, Gandaglia G, Fossati N et al: Early postoperative radiotherapy is associated with

3. Pfister D, Bolla M, Briganti A et al: Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014; **65**: 1034.

4. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T et al: Contemporary update of a multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 3648.

5. Abugharib A, Jackson WC, Tumati V et al: Very early salvage radiotherapy improves distant metastasis-free survival. *J Urol* 2017; **197**: 662.

Mejorando las Bases de Datos de Fertilidad Masculina en E.U.



Ross Anderson, MD, MCR
James Hotaling, MD, MS, FECSM

Ciudad Salt Lake, Utah

Casi 10% de las parejas experimentan infertilidad, definida como la imposibilidad de obtener un embarazo después de 12 meses. Se estima que la infertilidad de factor masculino contribuye aproximadamente a la mitad de los casos de infertilidad. El sistema de cómo estudiamos la infertilidad masculina en E.U. está en su infancia.

En contraste, nuestros colegas de endocrinología reproductiva y el SART (Sociedad para la Tecnología de Reproducción Asistida) empezaron a rastrear métrica de calidad y tasas de éxito en 1986. Hay ahora más de 400 clínicas de fertilidad que reportan desenlaces en la base de datos públicamente disponible del SART. Recientemente un creciente número

de soluciones creativas para bases de datos han mejorado la calidad de la investigación en salud masculina y fertilidad. El apéndice provee una descripción sumaria de las bases de datos nacionales de fertilidad masculina y una base de datos de E.U. ideal.

Datos recolectados prospectivamente son imperativos para que este campo provea datos de bases poblacionales de alta calidad para contestar algunas de las preguntas fundamentales en la infertilidad masculina. Con esta meta en mente, en el 2013 la sociedad para el estudio de la reproducción masculina fundó el Consorcio de Investigación Andrológica (CIA) con la participación de 14 centros nacionales de fertilidad. La demografía inicial de 2,108 pacientes se presentó en la reunión 2016 de la AUA y estamos expectantes para publicaciones futuras de esta cohorte nacional.¹

Hay evidencia fuerte enlazando a la infertilidad por factor masculino y a la salud somática pobre. Usando bases de datos de reclamación por aseguradoras es otra manera de abordar el estudio de la infertilidad

masculina dada la falta de una sola base de datos nacional. Eisenberg et al han usado la base de datos Truven Health MarketScan® para múltiples estudios epidemiológicos.² En un estudio reciente ellos demostraron que el diagnóstico de infertilidad estuvo asociado con un incremento en el riesgo de diabetes, cardiopatía isquémica y abuso de alcohol/drogas.

Conforme desarrollamos herramientas prospectivas para estudiar la salud del hombre e infertilidad debemos mirar a los registros escandinavos y sus décadas de experiencia. Un ejemplo de estas robustas bases de datos y la subsecuente amplitud de preguntas clínicas disponibles es la base de datos de información integrada de atención primaria de los países bajos. Esta proporciona a 2,473 hombres con análisis de semen de 1.5 millones de pacientes entre 1996 y 2013 y se encontró que el uso de inhibidores de bomba de protones en el año previo a la muestra de semen estaba asociado con un riesgo 3 veces mayor de una cuenta espermática con movilidad total baja.³ La falta de tales registros en los Estados Unidos ha hecho difícil la replicación y validación de este trabajo en la población de E.U.

Nuestro grupo en la Universidad de Utah ha desarrollado una base de datos única para el estudio de

la infertilidad masculina y la salud de la población. Nosotros usamos el estudio SHARE (Subfertilidad, Salud y Reproducción Asistida), una colección de datos de 26,000 hombres a los que se les realizó análisis de semen en la clínica de andrología de la Universidad de Utah de 1996 a 2011 y en Intermountain Healthcare de 2002 a 2011. Estos datos fueron luego enlazados con la base de datos de la población de Utah (UPDB).

La UPDB es un repositorio de datos de salud, que recolecta e integra datos de los residentes de Utah, un estado en el oeste inter-montañoso con una población de 2.8 millones. Este repositorio está compuesto por datos bio-demográficos, de salud, economía y genéticos de fuentes enlazadas, incluyendo las bases de datos de Medicare, los registros médicos de los 2 más grandes sistemas de salud del estado, licencias de conducir del estado, certificados de nacimiento, matrimonio y defunción. Adicionalmente el UPDB conserva datos extensos de pedigree de mediados del siglo 19.

Con las conocidas asociaciones de infertilidad masculina y pobre salud general y un riesgo incrementado de cáncer, usamos los datos enlazados

Male Fertility Databases

▼ Continuación de la página 4

para estudiar los desenlaces de salud en múltiples generaciones. Por ejemplo, encontramos que hermanos de hombres con calidad de semen pobre tienen un riesgo aumentado de cáncer infantil.⁴ Sin embargo, esta base de datos retrospectiva no representa la diversidad étnica y demográfica completa de los Estados Unidos.

Conforme el estudio de la infertilidad en este país madure, necesitamos abordar a la pareja como un todo en vez de concentrarnos en solo uno de los miembros. La base de datos SART ha empezado a recolectar datos de la pareja varón en el último año y sus datos deben de estar disponibles dentro de los siguientes 2 años. La colaboración con nuestros colegas de endocrinología reproductiva será imperativa para el desarrollo de ensayos clínicos controlados para parejas infértiles.

Un ejemplo de un esfuerzo colaborativo para el estudio de parejas infértiles es el FAZST (Ensayo de suplementación de ácido fólico y Zinc) patrocinado por el NICHD (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano

Eunice Kennedy Shriver) como parte de los institutos nacionales de salud. Este es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo que actualmente está reclutando a 2,400 parejas, diseñado para evaluar la calidad del semen y tasas de fertilidad en parejas evaluadas por infertilidad con suplementación alimenticia con ácido fólico y zinc en varones.

Mientras que históricamente fue una subespecialidad de pago por servicio, el re-embolso de los

servicios de infertilidad masculina probablemente será sujeto a las mismas medidas de calidad que están en el horizonte de la atención de salud. El factor determinante en nuestra habilidad para demostrar la calidad de nuestros servicios será la disponibilidad de nuestros datos. Por medio de creatividad y colaboración, grupos alrededor del país son pioneros en como entendemos la salud reproductiva masculina. ♦

1. Jarvi K, Lau S, Lo K et al: First report from

the Andrology Research Consortium. J Urol, suppl., 2016; 195: e1159, abstract MP91-16.

2. Eisenberg ML, Li S, Cullen MR et al: Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. Fertil Steril 2016; 105: 629.

3. Huijgen NA, de Ridder MAJ, Verhamme KM et al: Are proton-pump inhibitors harmful for the semen quality of men in couples who are planning pregnancy? Fertil Steril 2016; 106: 1666.

4. Anderson RE, Hanson HA, Lowrance WT et al: Childhood cancer risk in the siblings and cousins of men with poor semen quality. J Urol, suppl., 2017; 197: 898.

Apéndice. Características actuales de las bases de datos de fertilidad y una base de datos ideal

Nombre de la base de datos	Población	# Pacientes	Datos de la pareja femenina	Análisis de semen y especímenes	Diseño del estudio	Datos de Pedigree
Consortio De investigación Andrológica	14 centros nacionales de fertilidad	2,108	No	Si	Prospectivo	No
Base de datos de reclamaciones Truven Health MarketScan	Hombres con seguro de salud basada en empleo private	76,000	No	No	Retrospectivo	No
Base de datos poblacional de Utah, subfertilidad, Salud y reproducción asistida	Estado de Utah	26,000	Si	Si	Ambos retrospectivo y prospectivo	Si
Registros de Salud Escandinavos	País de origen de registro	Millones	Si	Si	Ambos retrospectivo y prospectivo	Si
La base de datos ideal de fertilidad masculina en E.U.	Todos los encuentros por fertilidad masculina en E.U.	Millones	Si	Si	Ambos retrospectivo y prospectivo	Si

Cuando Utilizar Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos o Inhibidores de Aromatasa en Hombres con Infertilidad?



Ali A. Dabaja, MD Shaheen Alanee, MD, MPH, MBA, FACS

Detroit, Michigan

receptor específico de estrógenos. Aunque muchos MSREs han sido desarrollados y estudiados, el citrato de clomifeno (clomifeno) y el tamoxifeno son los más comúnmente utilizados en el tratamiento de la infertilidad masculina.

La mayoría de los MSREs, como clomifeno, son una mezcla racémica de 2 isoformas, enclomifeno y zulcomifeno. Los MSREs fueron popularizados en los años 60's y fueron inicialmente utilizados para el manejo de oligomenorrea, anovulación e inducción de la ovulación en pacientes femeninos.

En los años 70's Paulson y cols.

introdujeron el uso de los MSREs (clomifeno) en los hombres para el manejo "fuera de aprobación" de la infertilidad. Clomifeno actúa como un antagonista de los estrógenos a nivel de la glándula pituitaria, y con esto estimula la liberación de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), lo cual en consecuencia estimula la producción de testosterona (T) y la espermatogénesis.

El clomifeno aumenta el nivel de testosterona sérica sin suprimir la secreción de la gonadotropina endógena por parte de la pituitaria, lo que universalmente se observa en todas las formas comerciales disponibles de testosterona exógena. Debido a esta acción, los MSREs aparentemente son el tratamiento oral ideal para el manejo de pacientes con T sérica baja y oligospermia en el escenario donde los niveles de gonadotropina son aceptables.

El clomifeno es ampliamente utilizado por muchos urólogos para la infertilidad simple idiopática, cuando los pacientes tienen

niveles de testosterona normal y espermatobioscopia relativamente normal. Una encuesta reciente realizada por la AUA demostró que el 60% de los que respondieron utilizan clomifeno para la infertilidad idiopática a pesar de la falta de evidencia sólida que apoye su uso en este escenario. La razón de esta expansión en su uso es que el perfil de seguridad de estos fármacos es relativamente aceptable.

Un estudio de la WHO de 190 hombres con subfertilidad con niveles de testosterona y conteos de espermia normales, en el que fueron aleatorizados a recibir placebo vs clomifeno, no demostró mejoría significativa en los parámetros del análisis de semen o en los índices de embarazo en el grupo de tratamiento vs el grupo placebo.¹ Por lo tanto, esta expansión en su uso para el manejo de infertilidad masculina idiopática no está soportada por la literatura.

Para hombres con testosterona

Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MSREs) son compuestos que exhiben actividad agonista o antagonista del

Receptor Modulators or Aromatase Inhibitors for Infertility?

▼ Continuación de la página 5

sérica baja, caracterizada por 2 niveles de testosterona total (TT) matutina menores a 230 ng/dl, con síntomas asociados y un índice normal de testosterona-estradiol (índice T/E), el clomifeno es el fármaco de elección. La información publicada recientemente establece que el uso de clomifeno aumenta la LH, FSH y la concentración espermática en hombres que cumplen con estas características.

Cuando se evalúa la respuesta al clomifeno con el embarazo como resultado, la información se conflictúa. Recientemente, estudios controlados y aleatorizados (ECAs) han demostrado posibles incrementos en los índices de embarazo con el uso de clomifeno. La combinación de clomifeno y vitamina E demostró el mayor índice de embarazo vs placebo (37% vs 13%, respectivamente, $p=0.037$).² Un meta-análisis de los MSREs (clomifeno y tamoxifeno) mostró un aumento estadísticamente significativo en la concentración de espermias así como un aumento en el índice de embarazo (OR 2.4). Al final, se necesita tratar a 10 hombres con clomifeno para obtener 1 resultado satisfactorio.

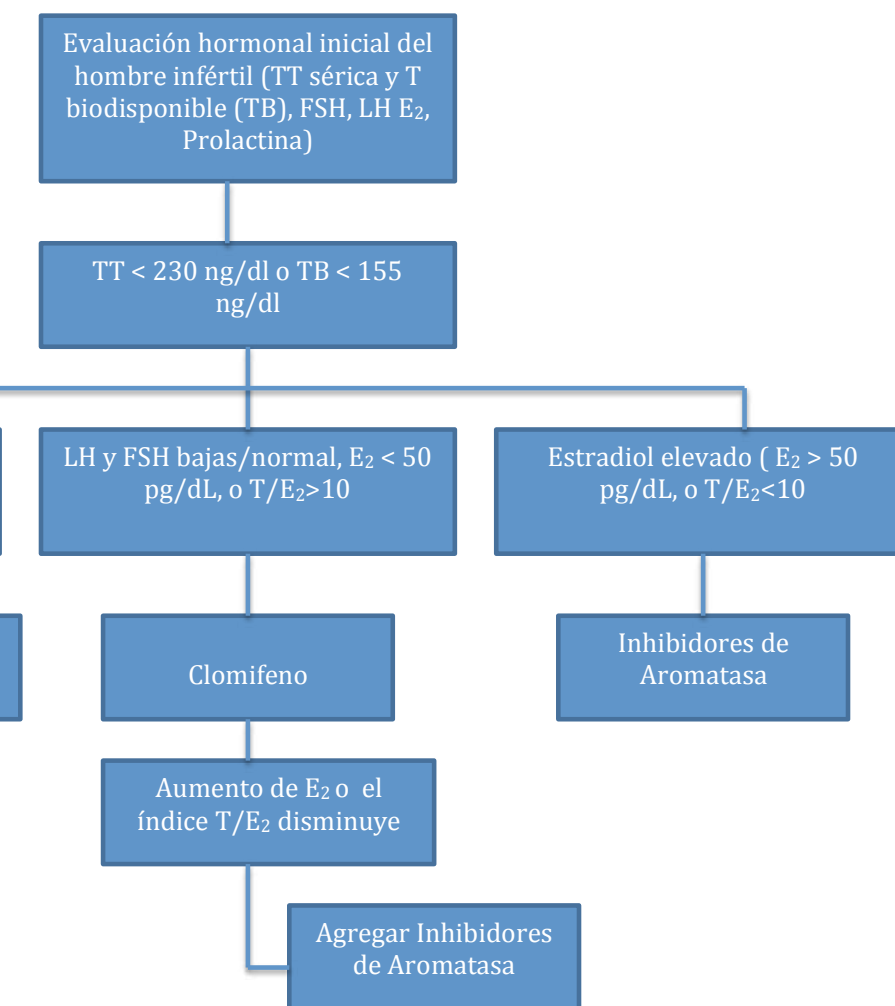
Por otra parte, un meta-análisis anterior de estudios controlados con placebo y ECAs publicados reportó que ni el tratamiento con tamoxifeno ni con el clomifeno mostraron algún efecto terapéutico significativo en cuanto a embarazos.³ Los MSREs no mejoraron el índice de embarazo en 459 hombres que fueron analizados, y se reportó que tienen que ser tratados 29 hombres para lograr 1 embarazo, más que en la población no tratada.

Aunque el aumento en el índice de embarazos es cuestionable, el aumento en la concentración espermática con los MSREs pudiera tener un beneficio para lograr un embarazo en ciertos grupos, como en aquellos hombres quienes presentan concentración espermática entre 5 y 15×10^6 ml⁻¹, FSH y LH bajas, motilidad y morfología normal o ligeramente abajo de lo normal.⁴ El uso de MSREs resultará en una concentración espermática que los convertirá en candidatos ideales para la inseminación artificial, disminuyendo el costo asociado con la fertilización *in vitro*.

Debido al riesgo de taquifilaxia, y que la respuesta rápidamente disminuye con una dosis exitosa de un fármaco, se recomienda que se inicie con 25 mg de clomifeno una vez al día durante 25 días, seguidos de 5 días sin medicamento, e incrementar lentamente hasta 50 mg de acuerdo a la necesidad de obtener un nivel de testosterona sérica total optima de 350 ng/ml o mayor.

Utilizamos el clomifeno en todos los hombres con conteo bajo de espermias a menos de 10 millones con una FSH menor a 7 UI/ml. En el escenario de hipogonadismo y la T sérica menor a 230 ng/dl, el clomifeno se utiliza cuando la FSH sérica es menor a 10 UI/ml y la LH es baja. Debido a que el mecanismo de acción produce un aumento en los niveles de gonadotropina, el clomifeno es menos efectivo en hombres que ya tienen elevados los niveles de gonadotropinas antes del inicio del tratamiento.

El hombre con hipogonadismo y valores de LH de 6 IU/ml o menos es el que más se podría beneficiar del uso de clomifeno comparado con aquellos con niveles de gonadotropina elevados.⁵ Además, no hay mejoría en los parámetros del semen cuando el índice E₂/T séricos aumenta después del tratamiento con clomifeno, o cuando el índice E₂/T



aumenta a más de cuatro después de las inyecciones de gonadotropina coriónica humana (HGC). Entonces, en ciertas situaciones los inhibidores de aromatasa (IsA) son utilizados cuando los niveles de E₂ están aumentando cuando los pacientes están bajo tratamiento con MSREs. (ver la figura)

Recientemente fue evaluada la utilidad del citrato de enclomifeno, uno de los isómeros simples del clomifeno para el tratamiento de la infertilidad. Este isómero tiene solo actividad anti-estrógeno comparado con el clomifeno. El tratamiento ha demostrado que aumenta la testosterona sérica, LH, FSH, dehidrotestosterona y E₂, mientras que preserva la espermatogénesis.

El citrato de clomifeno es bien tolerado por la mayoría de los hombres y tiene un perfil de riesgo relativamente bajo. Los efectos colaterales más comunes son angustia, mareo, pérdida de cabello, ginecomastia, aumento mínimo de peso y trastornos visuales como visión borrosa, fotofobia y diplopía. La mayoría de estos eventos adversos son reversibles con el cese del medicamento.

Existen pocos reportes acerca de que el clomifeno afecta los parámetros espermáticos y algunos han reportado azoospermia posterior

al tratamiento, con solo regreso a oligospermia severa al suspender el medicamento. Debido a que el perfil de efectos secundarios de los MSREs es mínimo, el fármaco parece ser una opción efectiva y segura para mejorar el conteo espermático. Sin embargo, se necesitan más estudios que definan el grupo de hombres que más se beneficiarán de los MSREs.

Otra clase de fármacos que están ganando popularidad en el manejo médico de la infertilidad masculina son los inhibidores de aromatasa. La enzima aromatasa esta presente en los testículos, próstata, cerebro, hueso y tejido adiposo del hombre, convierte la T a E₂. Como se ha discutido previamente, los estradioles son potentes inhibidores de la retroalimentación negativa del hipotálamo y el eje pituitario, lo que disminuye la secreción de gonadotropinas.

Los IsA disminuyen la producción de E₂ mediante la inhibición del complejo de la enzima aromatasa, minimizando la retroalimentación de E₂ en el hipotálamo, y estimulando la secreción de LH y FSH por parte de la pituitaria, al final provocando un aumento en la producción de testosterona y espermatogénesis. Los inhibidores de aromatasa son

Nefrolitotomía Percutánea

Ambulatoria- el Camino del Futuro?



Julio G. Davalos
Hanover, Maryland

La nefrolitotomía percutánea (NLPC) fue inicialmente realizada en 1976. En los 1980s el estándar de cuidado fue que los radiólogos intervencionistas colocaran el tubo de nefrostomía y que el urólogo dilataría el tracto para abordar el riñón y retirar la piedra(s). Un tubo de nefrostomía de gran calibre se colocaba de rutina para finalizar el procedimiento y el paciente era hospitalizado. Muchas de estas prácticas de rutina se desarrollaron por convención y no están basadas en datos científicos o ensayos clínicos.

Recuperando atención a finales de los 90s, múltiples publicaciones revisadas por pares apoyaron la seguridad de la NLPC sin tubos. Adicionalmente, el acceso renal obtenido por urólogos también se convirtió más popular. Fue Beiko et al que demostraron inicialmente la factibilidad de la NLPC ambulatoria con la serie más grande publicada con 50 casos en el 2015.¹

En 2014 Chesapeake Urology y el centro médico Washington de la universidad de Maryland Baltimore se asociaron en un ensayo de 6 meses de NLPC ambulatoria y comenzaron a desarrollar un protocolo para NLPC en el contexto ambulatorio (aNLPC). En abril del 2015 realizamos nuestra primera aNLPC en un centro de cirugía ambulatoria independiente (CCA) y hasta el momento hemos realizado más de 150 casos.

Múltiples refinamientos al procedimiento fueron necesarios para permitir la aNLPC, el más importante fue el dominar el acceso renal por el urólogo. Se evita la colocación del tubo de nefrostomía por el radiólogo. Esta práctica no solo suma molestias al paciente sino que también puede limitar la habilidad del urólogo para retirar los cálculos cuando se usa un punto de acceso al riñón que no está en la localización ideal.

El acceso se obtiene usando guía fluoroscópica y endoscópica simultánea, el cual se piensa mejora la seguridad y la precisión. El acceso renal preciso mejora las tasas de libres de litos y minimiza el trauma renal.

Después de la destrucción del cálculo se coloca un catéter ureteral y

un tapón hemostático se coloca en el tracto antes del cierre de la herida.² Se hace un esfuerzo importante para no dejar un tubo de nefrostomía a menos de que este clínicamente indicado, como en la presencia de pionesfrosis o disrupción significativa del sistema colector.

Se realizan bloqueos del nervio intercostal en niveles múltiples usando bupivacaina al 0.5%. Se administra acetaminofén y ketorolaco intravenosos antes de concluir el procedimiento. Estos esfuerzos han llevado a que el perfil de dolor postoperatorio del paciente sea cercano al experimentado después de ureteroscopia, con cólico y molestia por el catéter siendo las principales quejas. La sonda Foley se retira en la sala de recuperación a los 30 minutos. El tiempo promedio en recuperación es menor a 90 minutos antes del alta a casa. Comparado con el abordaje tradicional, la satisfacción y experiencia del paciente son muy superiores.

Las readmisiones hospitalarias y visitas al servicio de urgencias después del procedimiento han sido mínimas y son comparables a los datos reportados con procedimientos ureteroscópicos ambulatorios. Hasta el momento solo nos hemos encontrado una complicación mayor. Una embolia pulmonar ocurrió y se manejó con transferencia al hospital y manejo rutinario. Después de una revisión cuidadosa de este evento adverso se concluyó que ningún cambio en el desenlace o curso clínico era debido al sitio de servicio.

La selección de pacientes es un factor clave para el éxito en un centro de cirugía ambulatoria. Un candidato ideal para aNLPC es un paciente sin comorbilidades significativas, con un índice de masa corporal bajo y carga litiasica mínimamente compleja (menos de 30 mm). Sin embargo, con mayor experiencia tratando a pacientes en el contexto ambulatorio, estas limitantes pueden ser retadas.

Hemos tratado de manera exitosa a muchos pacientes en el CCA con cargas litiasicas en exceso de 60 mm. Adicionalmente, hemos tratado a numerosos pacientes con índice de masa corporal acercándose a 50 kg/m² (pre evaluados y con el visto bueno del proveedor de anestesia) al igual que pacientes con anatomía compleja (cálculos diverticulares).

Los cuidados de salud en América

ESQUINA de Radiología

Herniación de Reservorio de Prótesis Peneana Inflable



Saman Moazami, MD



Pedro Maria, DO

Bronx, Nueva York

Presentación de Caso

Un hombre de 63 años con historia de diabetes mellitus, hipertensión e hiperlipidemia se presentó con empeoramiento de disfunción eréctil a lo largo de 10 años a pesar de recibir manejo conservador. Se le implanto una prótesis peneana inflable de 3 piezas Coloplast Titan

Touch. Un reservorio de 125 cc fue colocado en el espacio retroúbico izquierdo usando una combinación de disección roma por medio del dedo del cirujano y adicionalmente un espejo nasal. El procedimiento se realizó sin complicaciones intra-operatorias y la evolución post operatoria fue adecuada. Sin embargo en la visita de los 2 meses reporto molestia escrotal izquierda.

La exploración física revelo una gran masa palpable en el hemiescrotal izquierdo. Ambos testículos eran normales sin dolor a la palpación. La bomba escrotal se encontró en una localización apropiada pero la prótesis no pudo ser inflada. La incisión suprapúbica

▼ Continúa en la página 9

se están sometiendo a una transición de una atención basada en volumen a una atención basada en valor. Mayor escrutinio se está realizando en mejorar la entrega de los cuidados con el modelo más eficiente y costo-efectivo.

El acceso renal realizado por urólogos en vez de radiólogos intervencionistas ha demostrado tener un ahorro de costos de hasta más de 5,000\$ por caso, una ventaja de 17%.³ Adicionalmente, aNLPC en un CCA puede proveer ahorros mayores a 6,000\$ por caso, o un mínimo de 30% de ventaja de costo. En manos experimentadas y con equipo experto, el procedimiento puede ser realizado de manera segura en el contexto ambulatorio optimizando la experiencia del paciente y con ahorros substanciales al sistema de atención de salud.

Un abordaje regionalizado de alto volumen proveyendo este tipo de cuidado especializado probablemente brindara los mejores desenlaces para los pacientes con el modelo más costo-eficiente. Chesapeake Urology ha recientemente completado la construcción del centro de cálculos urinarios avanzados de las Américas con la capacidad de realizar 500 aNLPC por año. Los planes involucran una expansión continua de este programa con centros regionales adicionales localizados alrededor del país.

Los cambios de paradigmas en la entrega de la atención generalmente son recibidos con gran resistencia.

A principios de los 1990s la colecistectomía laparoscópica se realizaba en un contexto hospitalario y con observación intra-hospitalaria. Hoy en día es raro no ver este procedimiento realizarse en un contexto ambulatorio. La comunidad de cirugía general fue lenta para adoptar este nuevo abordaje. La comparación de la base de datos de aNLPC ambulatoria de nuestro hospital con los datos de complicaciones publicados de colecistectomía laparoscópica demuestra hallazgos similares.⁴

Seguramente se puede argumentar el caso de la seguridad de realizar NLPC ambulatoria. Los datos de desenlaces han hasta el momento demostrado que con equipo experto, el procedimiento puede ser realizado efectivamente y con seguridad en este contexto. ♦

1. Beiko D, Elkoushy MA, Kokorovic A et al: Ambulatory percutaneous nephrolithotomy: what is the rate of readmission? J Endourol 2015; **29**: 410.

2. Abbott JE, Cicic A, Jump RW 3rd et al: Hemostatic plug: novel technique for closure of percutaneous nephrostomy tract. J Endourol 2015; **29**: 263.

3. Patel R, Radadia K, Olweny EO et al: Comparison of costs and outcomes of percutaneous nephrolithotomy based on percutaneous access. J Endourol, suppl., 2016; **30**: A209, abstract MP24-11.

4. Abbott JE, Simpson E, Deem SG et al: Outpatient percutaneous nephrolithotomy: a comparative analysis with laparoscopic cholecystectomy. Can J Urol 2012; **19**: 6525, abstract P14.

Receptor Modulators or Aromatase Inhibitors for Infertility?

▼ Continuación de la página 6

el fármaco de elección en hombres infértiles con niveles de testosterona normal con índices bajos de T/E₂, ya que los IsA aumentan los niveles de testosterona sin aumentar los niveles de estradiol.

IsA pueden ser esteroideos o no esteroideos. Los IsA esteroideos simulan la androstenediona y causan una inhibición irreversible de la enzima, mientras que los no esteroideos como anastrozol compiten con los sustratos endógenos ocasionando una inhibición reversible.

Los dos IsA más comúnmente utilizados para el tratamiento de la infertilidad masculina son letrozol y anastrozol. Schlegel trató a 140 pacientes quienes tuvieron índices bajos de T/E₂ con IsA, y encontraron

que el anastrozol aumenta significativamente el índice T/E₂ y mejora los parámetros del semen.⁶ Letrozol, el más potente de los IsA, también ha demostrado en estudios clínicos su ayuda con la infertilidad masculina, con un grupo en el que se encontró un aumento de la FSH y T sérica en pacientes con azoospermia no obstructiva. La testosterona aumentó de 331 a 1,117 ng/dl.

También se ha demostrado el beneficio en el manejo de hombres con oligospermia. En el paciente oligospermico con hipogonadismo e índice bajo de T/E₂, este tratamiento aumentó la T sérica, concentración espermática, motilidad y morfología y disminuyó la E₂.⁷ Se han reportado asociaciones de la subfertilidad en hombres con obesidad. La mayoría de estos hombres se presentan con una disminución en los parámetros testiculares debido a un circuito de retroalimentación negativa mediante el incremento de la aromatización periférica y el estrés

oxidativo, así como a un posible aumento en la temperatura testicular. En esta subpoblación, además de la modificación al estilo de vida, la pérdida de peso y los antioxidantes, el uso de inhibidores de aromatasa pueden ser benéficos en corregir el índice testosterona/estrógenos y en mejorar los niveles de testosterona en general.

Utilizamos 1 mg de anastrozol en días alternos en hombres con testosterona sérica menor a 250 ng/dl, Índices de T/E₂ menor a 10/1 y FSH/LH bajas. Frecuentemente combinamos clomifeno con anastrozol de forma simultánea para optimizar los niveles de T y el índice T/E₂. Aún existe mucho debate acerca de la dosis óptima de los IsA.

Se han observado cambios en el índice T/E₂ con varios rangos de dosis. Como la mayoría de las terapias orales para la infertilidad masculina, se necesitan mejores estudios controlados y aleatorizados para ayudar a definir su papel y el grupo

de hombres que obtienen el mayor beneficio de estos tratamientos. ♦

1. World Health Organization: A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. World Health Organization. Int J Androl 1992; **15**: 299.
2. Ghanem H, Shafer O and El-Segini A: Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2010; **93**: 2232.
3. Kamischke A and Nieschlag E: Analysis of medical treatment of male infertility. Hum Reprod, suppl., 1999; **14**: 1.
4. Bridges N, Trofimenko V, Fields S et al: Male factor infertility and clomiphene citrate: a meta-analysis—the effect of clomiphene citrate on oligospermia. Urol Pract 2015; **2**: 199.
5. Mazzola CR, Katz DJ, Lohmanieh N et al: Predicting biochemical response to clomiphene citrate in men with hypogonadism. J Sex Med 2014; **11**: 2302.
6. Schlegel PN: Aromatase inhibitors for male infertility. Fertil Steril 2012; **98**: 1359.
7. Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C et al: Changes in hormonal profile and seminal parameters with use of aromatase inhibitors in management of infertile men with low testosterone to estradiol ratios. Fertil Steril 2012; **98**: 48.

Guías de la AUA/ASTRO/SUO Para el Cancer de Prostata Clinicamente Localizado—Riesgo Bajo



Jeffrey Cadeddu, MD
Dallas, Texas

Estas guías proveen un marco de referencia estratificado por riesgo clínico para

el manejo de cáncer de próstata localizado con una discusión acerca de la enfermedad de riesgo muy bajo/bajo, intermedio y alto riesgo. Este artículo se enfoca en el subgrupo de cáncer de muy bajo y bajo riesgo.

El grupo de riesgo original de D'Amico de 1998¹ sirvió como base para la estratificación de riesgo por parte del Panel, con algunas modificaciones. El Panel adoptó la diferenciación realizada por la NCCN (National Comprehensive Cancer Work) entre el cáncer de bajo y muy bajo riesgo debido a la utilidad clínica en términos de manejo óptimo de estos pacientes.

El grupo de muy bajo riesgo fue establecido en base a la observación inicial de Epstein y cols. en hombres con el riesgo más bajo de cáncer significativo (definido como 0.2cm³ o mayor) en donde aquellos con 2 o

menos cilindros positivos, ninguno con más de 50% de afectación, Gleason 3+3/Grado Grupo 1 y una densidad de antígeno prostático específico menor a 0.15 ng/ml/cc.² Múltiples estudios desde entonces han empleado esta definición, demostrando que estos hombres tienen un resultado favorable y con baja probabilidad de resultados de patología adversos al momento de la cirugía y con un bajo índice de enfermedad metastásica cuando se manejan con vigilancia activa.^{3,4}

Haciendo eco de los lineamientos del Chosing Wisely® publicados por la AUA y la Sociedad Americana de Oncología Clínica, el Panel notó que la evidencia no apoya el uso de la tomografía computada o el gammagrama ósea para el estadiage de los pacientes diagnosticados con riesgo bajo o muy bajo riesgo.

En cuanto al manejo, los médicos deben recomendar vigilancia activa como primera opción para la enfermedad de muy bajo riesgo. Mientras que la enfermedad con Gleason 6 podría tener anomalías genéticas y genómicas con potencial metastásico (aunque el significado clínico no es claro), la evidencia real

indica que la mayoría de los casos con Gleason 6 no tienen o tienen un limitado potencial metastásico y no representan una amenaza para la vida de estos pacientes.^{5,6}

De igual forma, la mayoría de los hombres con enfermedad de muy bajo riesgo también se benefician de un protocolo de vigilancia activa. Mas aún, aunque no parecería que la vigilancia activa puede llevar a obtener mejores resultados oncológicos que el tratamiento activo, esta claro que todos los tratamientos para cáncer de próstata tienen efectos secundarios potenciales.

Esto representa un contraste claro con la vigilancia activa, en donde los riesgos están relacionados con las biopsias repetidas y el no lograr diagnosticar una enfermedad oculta de mayor riesgo. La historia natural de la vigilancia activa para la enfermedad de bajo riesgo (al contrario de la enfermedad de muy bajo riesgo) es menos clara en parte debido a las limitaciones inherentes del muestreo de la biopsia y los estudios de imagen actuales, aunque aún así parece favorable.

El Panel reconoció que los hombres con enfermedad de alto volumen, aunque también de bajo riesgo, podrían tener mayor preocupación por la progresión clínica en vigilancia activa y entonces tendrían mayor beneficio de un tratamiento activo, el cual podría ser con prostatectomía radical o con radioterapia con

resultados equivalentes.

El manejo quirúrgico y la radioterapia no mejoran la supervivencia dentro de los primeros 10 años de seguimientos al compararlos con la vigilancia activa en pacientes con enfermedad temprana, pero se ha observado que si disminuye la progresión de la enfermedad y el desarrollo de enfermedad metastásica tal y como se demostró en el estudio ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment) y en el PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial).^{7,8}

Además, los médicos deben informar a los pacientes acerca de que el tratamiento parcial de la próstata no es una opción estándar en la enfermedad de riesgo bajo o muy bajo. En un grupo de pacientes en donde existe una alta probabilidad de sobretratamiento además de la falta de evidencia oncológica a largo plazo de la terapia focal, el Panel concluyó que es prematuro considerar el tratamiento parcial si no es dentro de un estudio clínico.

Los hombres con enfermedad de bajo y muy bajo riesgo con una expectativa de vida de 5 años o menos no se benefician del escrutinio, diagnóstico o tratamiento.^{8,9} Estos pacientes con expectativa de vida limitada deberían considerar la observación como manejo de su enfermedad. A diferencia de la

▼ Continúa en la página 11

Esquina de Radiología

▼ Continued from page 7

estaba cicatrizada.

Basados en estos hallazgos se sospechó de una herniación del reservorio. El paciente se envió a ultrasonografía escrotal subsecuente para evaluación adicional. Imagenología evidenció un gran hidrocele izquierdo que medía 8.3 x 4.6 x 8.7 cm. Sin embargo, evaluación más profunda de las imágenes reveló una estructura con un diseño de hoja de trébol similar al de un reservorio Coloplast Titan Touch (figs. 1 y 2)

Al paciente se le exploró quirúrgicamente por medio de una incisión penoescrotal, en la cual se encontró herniación completa del reservorio al hemiescrotal izquierdo. La bomba y reservorio estaban contenidos en una pseudocapsula con líquido hemorrágico no purulento. Los contenidos de la prótesis fueron inspeccionados e irrigados. Se utilizó disección roma para recolocar el mismo reservorio en el espacio retropúbico izquierdo. El anillo inguinal superficial fue entonces parcialmente cerrado usando suturas interrumpidas de poliglactina 2-cero. Se irrigó y cerró el escroto usando suturas absorbibles. En la visita de seguimiento no había evidencia de herniación y la prótesis era funcional.

Discusión

Las prótesis inflables de pene se han utilizado para el tratamiento de disfunción eréctil desde los 1970s. La complicación más seria es la infección de la prótesis, con una incidencia de 1% a 18%. Los problemas del reservorio son raros e incluyen auto-inflado, erosión a estructuras viscerales continuas, lesión vascular y herniación.¹ La incidencia de la herniación del reservorio es de aproximadamente 0.7%, con 97% de los casos ocurriendo después del abordaje penoescrotal.²

Los pacientes típicamente se presentan con una masa en la región inguinal.³ Los factores de riesgo para herniación incluyen obesidad, laxitud de tejidos, maniobras de Valsalva repetidas y falta de tubería redundante entre la bomba y el reservorio.¹

Sadeghi-Nejad et al encuestaron

miembros de la sociedad para el estudio de la impotencia y encontraron que 28% de los miembros están familiarizados con este problema, atribuyéndolo a Valsalva severa durante el periodo postoperatorio inmediato, una hernia inguinal preexistente o inflado de la prótesis en el periodo de post implante inmediato.² El problema fue abordado con la reposición del reservorio por vía de una incisión penoescrotal con cierre opcional del anillo en el periodo postoperatorio agudo, o un abordaje inguinal con remplazo y reparación del defecto si la presentación fue después del implante inicial.²

El caso presentado aquí es único

en que el reservorio del paciente se hernió completamente al escroto después de un abordaje infrapúbico. El paciente era obeso pero no se identificaron otros factores de riesgo. Los cirujanos deben de estar conscientes de factores de riesgo potencial incluyendo obesidad, hernias pre-existentes y Valsalva severa postoperatoria.

Nuestra experiencia, en adición a la de reportes de caso previos, sugiere que la remoción completa de la prótesis no es necesaria a menos de que se identifique un defecto en la exploración escrotal.

El anillo superficial inguinal puede ser parcialmente cerrado en el sitio de salida de la tubería del reservorio

para prevenir herniaciones futuras. Adicionalmente, los hallazgos del ultrasonido pueden ser desorientadores, dada la sugerencia de hidrocele por el radiólogo y deben de ser revisados cuidadosamente por el cirujano. ♦

1. Levine LA and Hoeh MP: Review of penile prosthetic reservoir: complications and presentation of a modified reservoir placement technique. *J Sex Med* 2012; **9**: 2759.
2. Sadeghi-Nejad H, Sharma A, Irwin RJ et al: Reservoir herniation as a complication of three-piece penile prosthesis insertion. *Urology* 2001; **57**: 142.
3. Stember DS, Garber BB and Perito PE: Outcomes of abdominal wall reservoir placement in inflatable penile prosthesis implantation: a safe and efficacious alternative to the space of Retzius. *J Sex Med* 2014; **11**: 605.

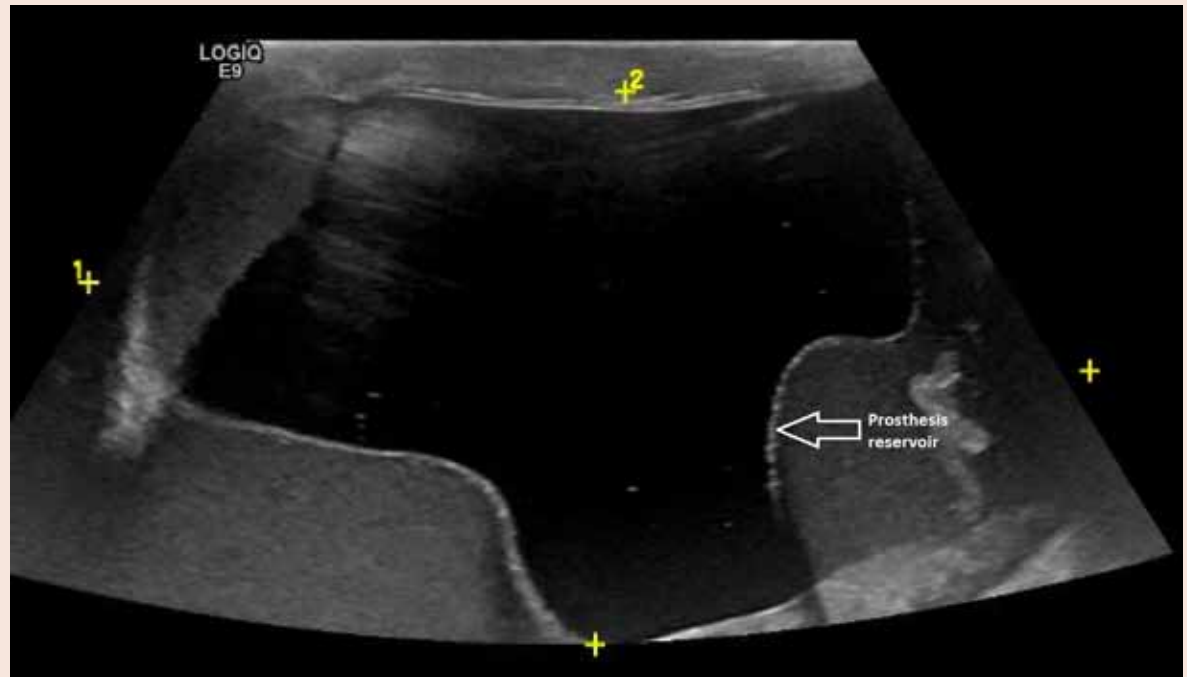


Figura 1. Ultrasonido mostrando una estructura llena de fluido de 8.3 x 4.6 x 8.7 cm con detritus internos en el hemiescrotal izquierdo. La revisión inicial sugirió la presencia de un hidrocele.

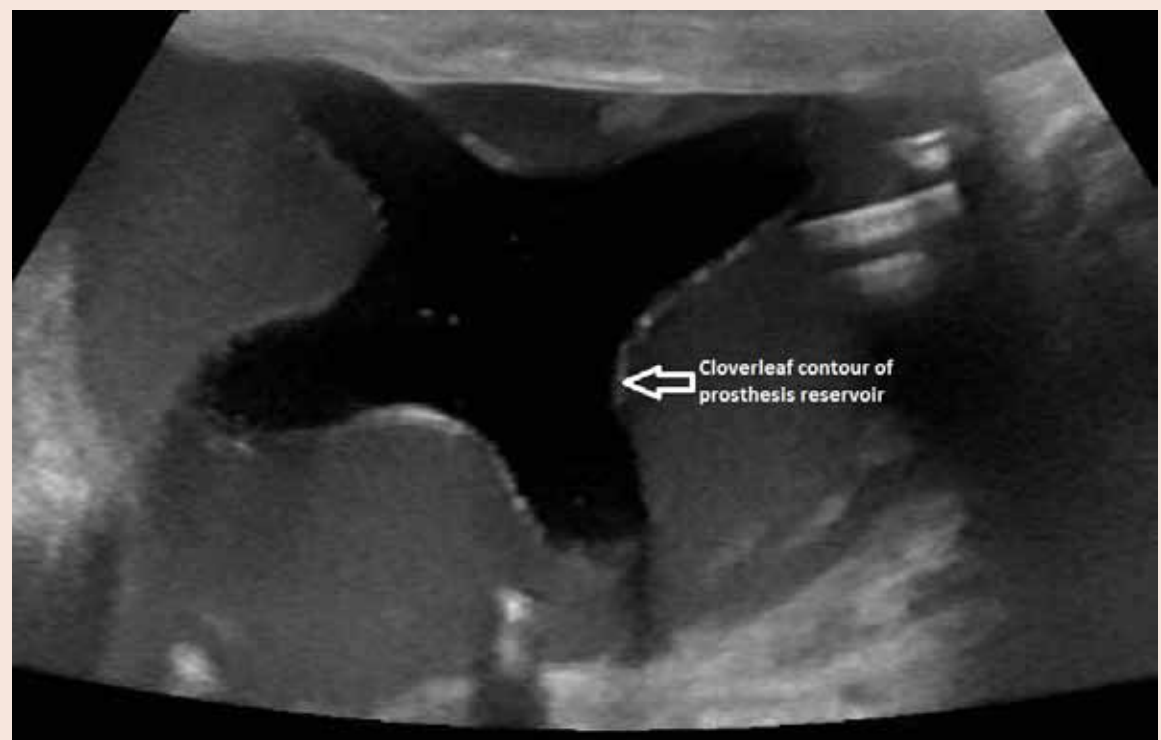


Figura 2. La inspección completa reveló el diseño de hoja de trébol del reservorio Titan Touch de Coloplast.

Guías de la AUA/ASTRO/SUO para Cáncer de Próstata Clínicamente Localizado –Riesgo intermedio



Martin Sanda, MD

Las guías del 2017 para el manejo de cáncer de próstata (CaP) localizado establecen un marco de referencia de acuerdo grupos de riesgo, se discute el manejo de la enfermedad de riesgo muy bajo/bajo, intermedio y alto. Este artículo está enfocado principalmente en el subgrupo de riesgo intermedio.

Para facilitar la toma de decisiones, el Panel estableció grupos de riesgo intermedio favorable y no favorable estableciendo un esquema basado en gran parte en la nueva clasificación de Grado Grupo adoptado por la WHO. Este nuevo sistema designa al Gleason 3+4 como Grado Grupo 2, el cual tiene un nivel de riesgo más favorable que el Gleason 4+3 (designado como Grado Grupo 3).¹⁻³

La sub-clasificación de riesgo intermedio por Grado Grupos 2 o 3 (que corresponden al Gleason 3+4 vs 4+3) se amplió posteriormente por el Panel con criterios del antígeno prostático específico (APE) y el tacto rectal (TR) que han sido parte integral de la clasificación de riesgo original propuesta por D'Amico y cols.⁴ Estos criterios han sido reafirmados en estudios recientes de casos manejados con radioterapia⁵ y quirúrgicos.⁶

Cada vez está más claro que los Grado Grupos 2 y 3 (ambos de riesgo intermedio) tienen resultados significativamente diferentes entre sí.³ De hecho, en varios puntos de las guías, el Panel determinó que la evaluación y manejo de los casos de riesgo intermedio debe ser diferentes dependiendo en que subgrupo se encuentren.

La probabilidad de metástasis al momento del diagnóstico de CaP localizado está asociada con la clasificación de riesgo.⁷ La presencia de metástasis aumenta con el estadio tumoral e influye en las opciones de tratamiento. Para el CaP de riesgo intermedio las recomendaciones del Panel en cuanto a estudios de imágenes iniciales varían de alguna manera de aquellas hechas por la NCCN® (National Comprehensive Cancer Network) y el ACR (American College of Radiology).

La NCCN califica las recomendaciones de estadiage para hombres con expectativa de vida mayor a 5 años o enfermedad sintomática, y recomienda realizar un gammagrama óseo para T2 y nivel de APE mayor a 10 ng/ml, también realizar una tomografía computada de abdomen (TAC) en T2 y si el nomograma de probabilidad para involucro ganglionar es mayor al 10%.⁸ El ACR utiliza un lenguaje descriptivo y para el CaP de riesgo intermedio recomienda que se realice “usualmente” una resonancia magnética (IRM) pélvica y que la TAC y el gammagrama óseo “podrían” realizarse.⁹

La recomendación del Panel de la AUA, con base a opiniones de expertos y evidencia derivada de estudios no aleatorizados, es que los hombres con CaP de riesgo intermedio favorable no deben ser sometidos a imágenes de rutina (ej. TAC o IRM) ni gammagrama óseo para detectar metástasis como parte del estadiage clínico posterior al diagnóstico. En su lugar, el Panel recomienda que se realicen imágenes para detectar metástasis en el escenario del CaP de riesgo intermedio en hombres con CaP de riesgo intermedio no favorable (ej. Grado Grupo 3 (con APE menor a 20ng/ml) o Grado

Grupo 2 (con APE de >10 y <20 ng/ml o estadio T2b-c en el TR)).

En cuando al tratamiento de la enfermedad de riesgo intermedio, el Panel establece que los médicos deben informar a los pacientes que el tratamiento recomendado es la prostatectomía radical o la radioterapia combinada con hormonoterapia, representan el estándar de manejo ya que han demostrado una mejoría en la sobrevida de hombres con CaP de riesgo intermedio.

Existe poca evidencia que apoye el uso de radioterapia (incluyendo braquiterapia) sin hormonoterapia adyuvante para la enfermedad de riesgo intermedio. La evidencia base para la vigilancia activa y crioterapia es aún menos convincente. Sin embargo, estos abordajes pudieran ser apropiados dependiendo de los factores específicos de cada paciente, incluyendo preferencias, comorbilidades y expectativa de vida.

Además, los médicos deberían informar a aquellos pacientes que buscan terapia focal con ultrasonido focalizado de alta frecuencia (HIFU), que no existe evidencia en cuanto al riesgo-beneficio de estas modalidades comparadas con otras opciones de manejo, y que partiendo de esa base el HIFU o terapia focal es más apropiado en el contexto de un estudio clínico en lugar de un tratamiento de rutina.

Para hombres con enfermedad de riesgo intermedio con expectativa de vida menor a 5 años, los médicos deberían recomendar observación/vigilancia pasiva. Esto es distinto a la vigilancia activa y no incluye monitorización mediante estudios de imagen o re-biopsia para iniciar tratamiento activo, como cirugía/radiación u hormonoterapia en ausencia de progresión clínica (ej. desarrollo de síntomas derivados de la progresión local o metástasis).

En el análisis del subconjunto en el estudio PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial), la mortalidad entre los pacientes de riesgo intermedio a 4 años de seguimiento no difieren

entre las cohortes de prostatectomía y observación.¹⁰ Entonces, pacientes con una expectativa de vida menor a 5 años no parece que tendrán un beneficio en la sobrevida con la prostatectomía.

El Panel reconoce que las herramientas diagnósticas utilizadas en la estratificación de riesgo de pacientes están mejor refinadas, en consecuencia las recomendaciones para el manejo de CaP de riesgo intermedio continuarán evolucionando. ♦

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM et al: International Agency for Research on Cancer: WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press 2016.
2. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD et al: A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016; **69**: 428.
3. Mathieu R, Moschini M, Beyer B et al: Prognostic value of the new Grade Groups in prostate cancer: a multi-institutional European validation study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; doi: 10.1038/pcan.2016.66.
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969.
5. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I et al: A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013; **64**: 895.
6. Zumsteg ZS, Chen Z, Howard LE et al: Number of unfavorable intermediate-risk factors predicts pathologic upstaging and prostate cancer-specific mortality following radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Prostate* 2016; **77**: 154.
7. Sartor O, Eisenberger M, Kattan MW et al: Unmet needs in the prediction and detection of metastases in prostate cancer. *Oncologist* 2013; **18**: 549.
8. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer, Version 3.2016. Fort Washington, Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network 2016.
9. Eberhardt SC, Carter S, Casalino DD et al: ACR Appropriateness Criteria prostate cancer—pretreatment detection, staging, and surveillance. *J Am Coll Radiol* 2013; **10**: 83.
10. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; **367**: 203.

Tratamiento del Cáncer de Vejiga Músculo Invasor no Metastásico: Guía da la AUA/ASCO/ASTRO/SUO



**Sam S. Chang, MD,
MBA, FACS**
Guideline Panel Chair
Nashville, Tennessee

**Jeffrey M.
Holzbeierlein, MD,
FACS**
Guideline Panel Vice
Chair
Kansas City, Kansas

Después de las guías de manejo del cáncer de vejiga no invasor publicadas en conjunto por la AUA y la SUO (Society of Urologic Oncology) en el 2016,¹ la AUA se complació en extender la colaboración hacia la ASTRO (American Society for Radiation Oncology) y la ASCO (American Society of Clinical Oncology) con el lanzamiento de las Guías de la AUA/ASCO/ASTRO/SUO para el manejo del Cáncer de Vejiga Invasor de Músculo No Metastásico del 2017.

Esta guía de manejo es la primer publicación de la AUA para introducirse en el espacio del cáncer de vejiga músculo invasor (CVMI), también marca la primer colaboración multidisciplinaria de 4

organizaciones.

La guía ofrece a los lectores una revisión profunda de la evidencia con mayor fuerza en las múltiples modalidades diagnósticas y terapéuticas utilizando el sistema de valoración de evidencia publicado por la AUA. Este sistema categoriza el cuerpo de evidencia como Grado A (Estudios controlados y aleatorizados (ECAs) Bien conducidos y altamente generalizables), Grado B (ECAs con alguna debilidad en el proceso o generalización o estudios observacionales moderadamente fuertes con hallazgos consistentes) o Grado C (ECAs con serias deficiencias en el procedimiento o generalización, o estudios con tamaño de muestra extremadamente pequeño o estudios observacionales inconsistentes, tamaño de muestra pequeño o con algún otro problema que potencialmente confunda la interpretación de los datos).²

Este tipo de evidencia da entonces como resultado Recomendaciones Fuertes, Moderadas y Condicionales, con lineamientos adicionales incluidos como Opiniones de Experto o Principios Clínicos para áreas con evidencia insuficiente.

En el proceso de desarrollo de las clínicas de manejo el Panel inicia con una revisión de la evaluación inicial

y asesoría del paciente diagnosticado con enfermedad músculo invasora (cT2-T4N0M0) con base solamente en Principio Clínico. Esta revisión incluye la trabajo de estadiage y establece aspectos específicos del paciente acerca del tratamiento enfatizando la necesidad de realizar un abordaje multidisciplinario para el manejo de la enfermedad.

En la revisión de las opciones de tratamiento, el Panel discute las recomendaciones para el uso de quimioterapia neoadyuvante, incluyendo la información clínica que soporta su empleo. El Panel discute también las contraindicaciones de la quimioterapia neoadyuvante así como los esquemas disponibles basados en evidencia Nivel B y C, y con una Opinión de Experto como complemento.

Esto es seguido por una discusión acerca del papel que tiene la cistectomía radical en el manejo del CVMI, específicamente acerca del papel que tiene la linfadenectomía pélvica, las opciones así como las contraindicaciones de ciertas derivaciones urinarias, también discute el tratamiento perioperatorio de los pacientes sometidos a cistectomía. Esta sección de tratamiento es también basada en evidencia Nivel B y C con lineamientos adicionales incluidos como Opinión de Experto y Principio Clínico.

Con mayor interés en la preservación de vejiga, el Panel examina múltiples aspectos de las terapias preservadoras de vejiga,

incluyendo la selección de paciente, resección transuretral máxima del tumor vesical, cistectomía parcial, radioterapia primaria, terapia preservadora multimodal y seguimiento del paciente en el caso de falla a tratamiento. Estos lineamientos tienen un gran soporte de evidencia Nivel B y C.

Finalmente, el Panel presenta los lineamientos de Opinión de Experto acerca de las variantes histológicas y la supervivencia del paciente y termina con la discusión de las direcciones futuras en la evaluación y manejo del CVMI.

Estas guías de manejo están diseñadas para ser utilizadas en conjunto con el algoritmo de tratamiento, el cual ofrece a los usuarios una representación gráfica de las opciones disponibles para el manejo de pacientes con CVMI en base a las características de la enfermedad y del paciente.

Conforme emerge nueva información en este siempre-cambiante campo, las guías serán sometidas a revisión constante para asegurar que se mantengan con las últimas recomendaciones y medicina basada en evidencia. ♦

Guías de la AUA/ASTRO/SUO Para el Cáncer de Prostata Clínicamente Localizado—Riesgo Bajo

▼ Continuación de la página 8

vigilancia activa, la observación es una medida paliativa, no agresiva y no incluye monitorización rutinaria del cáncer con biopsias. Con la observación, a los pacientes con progresión sintomática se les ofrece tratamiento para el manejo de síntomas.

En una era de rápida evolución, el Panel reconoció que la definición de muy bajo riesgo debería ser reanalizada ya que ahora los estudios de imagen poseen una alta precisión.

Erin Kikby, un escritor científico que trabaja para la Asociación Urológica Americana, colaboró con la escritura de este artículo.

Presentado en la reunión de la AUA de este año en Boston, Massachusetts. ♦

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy,

or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969.

2. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; **271**: 368.

3. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI et al: Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 3379.

4. Iremashvili V, Pelaez L, Manoharan M et al: Pathologic prostate cancer characteristics in patients eligible for active surveillance: a head-to-head comparison of contemporary protocols. *Eur Urol* 2012; **62**: 462.

5. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC et al: Predicting 15-year prostate cancer specific mor-

tality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011; **185**: 869.

6. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE et al: Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012; **36**: 1346.

7. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al: 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1415.

8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; **367**: 203.

9. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al: Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; **366**: 981.

¿LO HAS Leído?



C. Lowell Parsons, MD
San Diego, California

Usar el término vejiga hiperactiva (VHA), presenta una cuestión interesante debido a que es esencialmente un eufemismo para urgencia/frecuencia y no es una enfermedad sino un síntoma. La población con síntomas vesicales de aquellos clasificados como VHA es primariamente mujeres mayores (como se reporta en los artículos aquí) y es similar a pacientes diagnosticados con cistitis intersticial (CI), quienes también tienen urgencia/frecuencia e incontinencia.

Estas dos poblaciones parecen diferir solo en una definición arbitraria que no está basada en evidencia, dividiéndolos en aquellos con vs. aquellos sin dolor pélvico. ¿Pero es la causa de estos síntomas la misma- son una sola enfermedad?

La evidencia científica dictaría que son la misma enfermedad debido a que los pacientes con CI y VHA tienen un epitelio vesical poroso y sensibilidad al potasio. ¿Si estas condiciones son la misma, entonces deberían de ser tratadas de la misma forma. Los siguientes dos artículos involucran estudios de terapia para VHA que está dirigida a los nervios y músculos vesicales, que probablemente está reaccionando a la causa raíz de la VHA, que tal vez bien sea disfunción epitelial. Por ende estamos "disparándole al mensajero" y no curando el proceso de enfermedad subyacente. Esto es comida para el pensamiento.

Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S et al: Onabotulinumtoxin A for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. J Urol, suppl., 2017; 197: S216-S223.

En este estudio multi-sitio los autores evaluaron el uso de toxina onabotulinica A en 557 pacientes de 72 sitios.

Este fue un ensayo controlado con

placebo, doble ciego aleatorizado (1:1), en el cual cada grupo recibió 100 unidades de toxina onabotulinica A o placebo inyectado intramuscular. Los desenlaces co-primarios fueron cambios desde el estado basal en el número de episodios diarios de incontinencia urinaria y la proporción de pacientes con una respuesta positiva en la escala de beneficio de tratamiento en la semana 12 post tratamiento.

La toxina Onabotulinica A disminuyó los episodios de incontinencia diaria por 2.65 vs 0.87 en el placebo. El grupo de toxina Onabotulinica A también reporto una respuesta positiva más alta en la escala de beneficio de tratamiento de 60% vs 29% para el grupo placebo. En términos de micción diaria el grupo con toxina Onabotulinica A tuvo una mayor reducción de 2.1 vs 0.91 para placebo. Los resultados fueron todos estadísticamente significativos para droga vs placebo. Uno esperaría que una toxina que bloquea la unión neuromuscular redujera la contractilidad vesical y estos datos confirman esto.

Sin embargo, si esta terapia solo está tratando la reacción del musculo al proceso de la enfermedad y no la disfunción del epitelio que estos pacientes parecen tener, ¿la enfermedad continúa progresando? Seguramente si este es el caso la tasa de recaída debe de ser alta a los 6 meses. Tal vez la terapia con heparinoide combinada con toxina Onabotulinica A podría resultar en un mejor desenlace a largo plazo.

Herschorn S, Kohan A, Aliotta P et al: The efficacy and safety of onabotulinumtoxin A or solifenacin compared with placebo in solifenacin-naïve patients with refractory overactive bladder: results from a multicenter, randomized, doubleblind, phase 3b trial. J Urol 2017; doi: 10.1016/j.juro.2017.01.069.

Este ensayo clínico tuvo 3 brazos comparando toxina onabotulinica A, solifenacina y placebo. Los desenlaces incluyeron cambio desde el estado basal en episodios de incontinencia

urinaria diarios y la proporción de pacientes con una reducción de 100% ("secos") en los episodios diarios de incontinencia. Otros desenlaces incluyeron episodios de micción por día y aquellos reportando desenlaces positivos.

Más de 350 sujetos participaron y los grupos de toxina onabotulinica A y solifenacina fueron significativamente mejores que el placebo en todas las medidas de desenlace. Sin embargo, las diferencias entre la toxina onabotulinica A y solifenacina fueron menores. En términos de eventos de micción por día fueron -2.3 vs -2.1 y desenlaces positivos 71% vs 74% respectivamente (sin diferencias). La única diferencia real entre toxina onabotulinica A y solifenacina fue en incontinencia.

El número de episodios de incontinencia por día fue de -3.19 vs -2.56 y para continencia completa 33% vs 24% respectivamente. En términos de complicaciones se observó retención urinaria en 6.9% del grupo de toxina onabotulinica A y cero para los otros dos grupos. De manera general los dos tratamientos fueron mejores que el placebo pero la diferencia entre toxina onabotulinica A y solifenacina no fue tan significativa, especialmente cuando se contempla la retención urinaria vista con toxina onabotulinica A.

La decisión del médico en cuanto a terapia será un balance entre los efectos secundarios y el éxito del tratamiento en pacientes individuales y no tanto en una diferencia mayor entre la toxina onabotulinica A y solifenacina. Básicamente ambos medicamentos son toxinas musculares y la pregunta es si uno debería sumar terapias para CI (heparinoides), los cuales pueden dirigirse a la patología de base causante de los síntomas urinarios y no limitar la terapia a inhibir los síntomas y resultar en mejores y más duraderas respuestas en los pacientes.

Chughtai B, Barber MD, Mao J et al: Association between the amount of vaginal mesh used with mesh erosions and repeated surgery after repairing pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. JAMA Surg 2016; 152: 257-263.

En mayo del 2016 en esta columna

revise los problemas con la cirugía de malla vaginal y concluí que no es ni la técnica quirúrgica ni el tipo de incisión el que resulta en desenlaces de malla fallidos. Son más bien las bacterias vaginales. Este punto es crítico a considerar si uno quiere incrementar el éxito quirúrgico.

Otros métodos necesitan ser usados para reducir el contacto del sintético con la flora vaginal o convertirse a materiales biodegradables. Este artículo se dirige de manera indirecta a esta cuestión, con un énfasis en el riesgo de infección.

Este estudio incluyó a más de 41,000 pacientes extraídos de registro de cirugía ambulatoria y hospitalaria del estado de Nueva York, los sujetos fueron divididos en 4 grupos basados en la cantidad de exposición de malla, incluyendo cirugía de reparación transvaginal de prolapso de órganos pélvicos (POP) con malla y uso concurrente de cabestrillo, reparación de POP transvaginal con malla pero sin cabestrillo, reparación de POP transvaginal sin malla pero cabestrillo de malla para incontinencia y uso de cabestrillo solo para incontinencia.

La línea final es que las más altas tasas de erosión fueron en los grupos que recibieron malla para el POP transvaginal y cabestrillo y más bajas en aquellos en los de cabestrillo solo. El punto clave es que entre más malla se usa, mayor es la tasa de erosión (infección). Esto es de esperarse debido a que entre más malla se usa, mayor es el riesgo de contaminación con bacterias vaginales.

Estos son datos solidos apoyando este punto y ellos enfatizan la necesidad de cambiar las técnicas quirúrgicas y malla sintética para reducir el contacto que el sintético tiene con el epitelio vaginal. Esto puede hacerse usando técnicas de "no tocar" que se reportan para el implante de prótesis peneanas y usando mallas cubiertas de materiales antibacterianos. ♦

1. Parsons CL: The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int* 2011; **107**: 370.