



EDITORIAL



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

Los cimientos de la estructura de la Confederación Americana de Urología (CAU) son sin duda las 24 Sociedades Nacionales que la integran. El número total de Urologos en integran estas Sociedades rebasa los 12,000 especialistas, este es el mismo número de miembros que conforman la CAU. Una de las tareas primordiales de esta Junta Directiva de la CAU es fortalecer una relación de trabajo conjunto con cada una de las Sociedades Nacionales a través de actividades que permitan una mejor educación de la urología para cada uno de sus miembros. Es así como este año la CAU ha participado en los congresos nacionales de una gran mayoría las Sociedades Nacionales a

través de Simposios o Conferencias CAU presentadas por conferencistas reconocidos pertenecientes y auspiciados por la CAU. En mi calidad de Secretario General de la CAU quiero agradecer a la Sociedad Dominicana de Urología, al Colegio Mexicano de Urología, a La Sociedad Española de Urología, a la Sociedad Peruana de Urología, a la Sociedad Colombiana de Urología, a la Sociedad Brasileña de Urología, a la Sociedad Argentina de Urología, al grupo de países Centroamericanos constituidos en la Asociación Urológica de Centro América (AUCA), a la Sociedad Cubana de Urología y a la Sociedad Mexicana de Urología por permitimos cumplir con la misión de la CAU que es la “Difusión y la Educación de la Urología en forma igualitaria en Latinoamérica”. Esta Junta Directiva seguirá trabajando para lograr esta misión en todos y cada de los países que conforman la CAU.

Este número de AUA News será publicado apenas unos días antes de la celebración del Congreso Anual de la Confederación Americana de Urología CAU/Bolivia a celebrarse en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia del 17 al 21 de Octubre. Como te lo he estado informando en anteriores comunicaciones, este debe ser considerado el evento académico urológico más importante del año en Latinoamérica. El programa definitivo lo puedes encontrar en las páginas del congreso: www.caubolivia2017.com y a la página de la CAU www.caunet.org. Más de un año de intenso trabajo en forma conjunta entre el Comité Organizador de este congreso encabezado por el Dr. Marcelo Torrico y la Junta Directiva de la Sociedad Boliviana de Urología con esta Secretaria General y el resto del Comité Ejecutivo de la CAU, nos ha permitido presentar un congreso con una calidad científica indiscutible en donde se abordaran

todos los tópicos de actualidad en las diferentes sub-especialidades de la Urología por un grupo de más de 50 Profesores de reconocida calidad internacional que participaran en distintas actividades que incluyen conferencias estado-del arte, muy interesantes debates, discusión sobre como manejar complicaciones en cirugía, 12 cursos instruccionales cuidadosamente seleccionados, 3 simposios con almuerzo de trabajo, 7 simposios presentados por el mismo número de Sociedades Nacionales integrantes de CAU y, por supuesto, un muy interesante número de trabajos libres en versiones de podio, posters y videos.

Si aun no lo haz hecho, aun tienes tiempo, te invitamos a que te prepares ya para viajar a Santa Cruz, Bolivia del 17 al 21 de este mes de Octubre para asistir a esta extraordinaria experiencia educativa en CAU/Bolivia 2017. ♦



VOLUME 10 | ISSUE 9
SPANISH EDITION

Editor, Spanish Edition

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

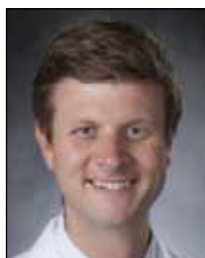
Associate Editors, Spanish Edition

Oscar Negrete-Pulido, MD
Leon, Mexico

Francisco Gomez-Regalado, MD
Guadalajara, Mexico

DEBATE A *Fuego Cruzado*

Terapia Focal — Es el Tratamiento del Futuro o de Hoy?



Eugene B. Cone, MD
Durham, North Carolina



Thomas J. Polascik, MD
Durham, North Carolina



James A. Eastham, MD
New York, New York

El manejo del cáncer de próstata localizado ha tenido cambios significativos en la última década, esto es debido a un mejor conocimiento de la historia natural de cáncer de próstata de bajo riesgo, los avances de

la imagen por resonancia magnética multiparamétrica (IRMmp) así como a los nuevos marcadores séricos y tisulares que ofrecen una mejor estratificación clínica de riesgo.

La vigilancia activa (VA) es ahora

una estrategia de manejo aceptada, las técnicas de ablación parcial de la glándula están surgiendo como un abordaje intermedio, ofreciendo así la esperanza de controlar focalmente el cáncer con un perfil de efectos secundarios más favorable al compararlo con las terapias aplicadas en la glándula completa. A pesar del entusiasmo de los que proponen la terapia focal, existen puntos aún críticos que sugieren que la terapia focal permanece aún en desarrollo, como el nivel de efectividad de las herramientas actuales de estadiage, la escasez de información en estudios clínicos, así como la falta de aplicabilidad a un cáncer que tiene características de ser multifocal.

Estos temas conforman la base para una sesión de fuego cruzado moderada por el Dr. Laurence Klotz. Los Dres. Polascik, Eastham, Fill y

DEBATE A FUEGO CRUZADO

▼ Continuación de la página 1

Parekh debatieron estos y otros puntos acerca de la terapia focal.

El debate fue enmarcado por el Dr. Klotz, centrado en el concepto de la aplicación de la terapia focal, con 2 grupos de expertos discutiendo los *pros* y *contras*. Conceptualmente, la terapia focal puede definirse como el uso de una fuente de energía para destruir el cáncer preservando tejido normal. En la práctica, el principal beneficio de la terapia focal es disminuir la morbilidad asociada con los tratamientos de la glándula completa y sin poner en peligro el control oncológico. El punto central del *Debate a Fuego Cruzado* fue cuál de las terapias focales para el cáncer de próstata cumple con estos objetivos.

El caso clínico para discusión es un hombre sano de 65 años de edad, con erecciones normales e historia de una resección transuretral de próstata en el 2011 por crecimiento prostático. En 2013, su próstata midió 40 cc y su antígeno prostático específico (APE) fue 6.5 ng/ml. La biopsia transrectal reveló un cáncer de próstata con Gleason 3+3 en 2/12 biopsias en la zona periférica derecha. La IRMmp reveló una lesión PI-RADS™ 2 (Prostate Imaging-Reporting and Data System), para lo que el paciente decidió manejar con VA.

En 2017 la IRM reveló una lesión PI-RADS 4 en la misma localización y la biopsia dirigida fusionada hacia la lesión reveló un Gleason 3+4 (20% Gleason 4) en el 40% del tejido en 3 de 4 biopsias. Por lo tanto, se consideró que el paciente tenía progresión del cáncer, con evidencia clínica, radiográfica y patológica en la lesión índice. Al paciente le gustaría evitar una intervención radical y sus efectos secundarios, de ser posible.

La terapia focal podría representar un tratamiento ideal en este escenario. Como lo fue expuesto por el panel, la terapia focal puede administrarse actualmente en forma de crioterapia, ultrasonido focalizado de alta frecuencia (HIFU) y terapia fotodinámica vascular dirigida (VTP). La forma en el cual la energía debe ser aplicada no se ha establecido claramente. La terapia dirigida a la lesión, la hemiablação de la glándula izquierda/derecha o anterior/posterior y zonal (Palo de Hockey) aparecen todas en la

literatura. Los panelistas se enfocaron básicamente en la hemiablação, ya que es la técnica mejor estudiada y más reconocida como terapia focal.

El Dr. Thomas Polascik apoyó la terapia focal para este paciente, y el Dr. Inderbir Gill también le brindó soporte. El paciente eligió inicialmente VA y quiere evitar la intervención radical, lo que demuestra que se trata de un paciente del siglo 21, educado y racional que quiere evitar los efectos colaterales. Así como ellos enmarcaron el debate, si el paciente debía o no ser sometido a terapia focal dependería de si es un buen candidato a esta modalidad y cuál de las terapias es la efectiva.

La estratificación apropiada de riesgo es la clave, pero el Dr. Polascik afirmó que los estudios PROMIS (Prostate MR Imaging Study) y PICTURE, confirman que existe un riesgo muy bajo de infra-estadiage con la IRMmp prostática actual. El análisis genómico y de biomarcadores de los especímenes de la biopsia mejorarán la discriminación del riesgo. De acuerdo con los Dres. Polascik y Gill este paciente cumpliría con el criterio apropiado de estratificación de riesgo. Sin embargo, como lo señaló el Dr. Polascik, el paciente inteligente actual, está menos influenciado por la “recomendación del doctor”, como lo demostrado por pacientes contemporáneos tomando decisiones personales acerca de elegir la mejor opción para ellos como VA o ablação focal.

Para apoyar la postura de que la terapia focal es un tratamiento efectivo, el Dr. Polascik citó un estudio realizado por Liu y cols. que demostró que el cáncer de próstata metastásico generalmente se origina de una sola célula madre de cáncer.¹ Su estudio del DNA aislado de 94 sitios anatómicos en 30 pacientes que murieron de cáncer de próstata metastásico mostró que, aunque el cáncer primario es policlonal, la enfermedad metastásica es monoclonal. Debido a esto, eliminando focalmente la lesión destinada a metastatizar, la progresión de la enfermedad podría ser más lenta o incluso detenerse. Esto fue fundamentado posteriormente por un estudio clave realizado por Azzouzi y cols. el cual demostró que la ablação focal ha demostrado un beneficio clínico nivel I al mejorar significativamente los índices de biopsia negativa post-tratamiento y

disminuyendo la progresión de la enfermedad a 2 años en comparación con VA.²

El Dr. Gill resumió la evidencia acerca de los resultados de la aplicación de la terapia focal. Aunque la literatura tiene el defecto de ser producto de estudios de calidad subóptima (VTP siendo la única terapia con estudios clínicos aleatorizados y controlados nivel I comparado con VA), los pocos estudios que incluyeron biopsia de rutina posterior al tratamiento encontraron cáncer significativo en los campos tratados en el 7% de los casos de crioterapia, 5% de casos de HIFU y 9% de casos de VTP.

Con respecto a los efectos secundarios, los índices reportados de incontinencia para HIFU, crioterapia y VTP van del 1% al 3%, con 20% a 25% de disfunción erétil. Especialmente cuando se compara con la prostatectomía radical, la cual tiene un índice de incontinencia de 20% y un 82% de disfunción erétil a 2 años en el estudio Protec T (Prostate Testing for Cancer and Treatment), la terapia focal podría ser una opción excelente para este paciente.

El Dr. James Eastham y el Dr. Parekh defendieron la posición “contra” la terapia focal la cual es se basa en que es un tratamiento que no está suficientemente aceptado para ser utilizado en este paciente. El Dr. Parekh expuso las 5 fases del desarrollo terapéutico, incluyendo innovación (prueba de concepto), desarrollo (seguridad, técnica y éxito del procedimiento), exploración (resultados a corto plazo, reproducibilidad), evaluación (comparación de efectividad vs estándar de manejo) y largo plazo (vigilancia y resultados a largo plazo).

Acorde a estas definiciones, la terapia focal se encuentra actualmente en la fase III, la exploración, con información a largo plazo limitada, sin estudios comparativos con el estándar de manejo (tratamiento radical) y con la necesidad de mucho más trabajo antes de su aceptación como un tratamiento principal. Las cuestiones como la definición de éxito o falla (APE vs biopsia vs recurrencia), el cómo dar seguimiento al paciente tratado y cuál de los pacientes son apropiados, aún están por ser definidas.

El Dr. Eastham citó muchos de los estudios que citaron los Dres. Polascik y Gill, sin embargo, llegó

a una conclusión opuesta. Liu y cols sin duda demostraron la monoclonalidad de las metástasis del cáncer de próstata en su estudio.¹ Sin embargo, la línea celular que da lugar a la metástasis no es necesariamente proveniente de la lesión índice, como se describió mediante el análisis genético realizado por Haffner y cols.³

Incluso si el concepto de la lesión índice fuera válido, la lectura del Dr. Eastham del estudio PROMIS enfatizó el índice de pérdida del 11% de cáncer clínicamente significativo (Gleason 3+4) en la IRMmp, lo que encontró como inaceptable a la luz de la información de su propia institución demostrando que el índice está cercano al 20%. Además, la IRMmp también es conocida por subestimar los límites del tumor y el volumen de cáncer.

El paradigma de tratamiento para la terapia focal expuesto por los Dres. Eastham y Parekh incluye pacientes tratados solo en escenarios de investigación, en donde todos fueron sometidos a una biopsia con mapeo con caracterización genética y de tratamiento de cada lesión.

La vigilancia podría necesariamente realizarse con biopsias con mapeo debido a la insuficiencia de la IRMmp.

Finalmente, el Dr. Klotz realizó la pregunta a la audiencia acerca de si estarían cómodos ofreciendo terapia focal a este paciente con una lesión solitaria Gleason 3+4, o si sentían que deberían ofrecerla solo en el contexto de un estudio clínico. Enmarcado como tal, la audiencia voto que la terapia focal aún es un tratamiento limitado idealmente a estudios clínicos en este momento. Sin embargo, el verdadero cuestionamiento de cuál es la terapia focal es el tratamiento correcto para este paciente en particular no fue contestada y será confirmada con el tiempo.

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

1. Liu W, Laitinen S, Khan S et al: Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009; **15**: 559.
2. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E et al: Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCMB301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 181.
3. Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM et al: Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013; **123**: 4918.

Biopsia Transperineal de Próstata— ¿Estamos por mover la aguja?

Pro



Jeremy Grummet,
MBBS, MS, FRACS
Victoria, Australia

A medida que practicamos la urología, nos esforzamos por proporcionar el tipo de atención que nuestros pacientes quieren: atención centrada en el paciente. También debemos tener en cuenta el impacto de nuestra práctica en la salud pública. La biopsia de próstata es uno de los procedimientos más comunes en la urología, al menos un 1 millón de biopsias se realizan en Estados Unidos y Europa cada año.¹ Pero hay un problema mayor a medida que la biopsia guiada ultrasonido transrectal estándar (USTR) es cada vez más insegura debido a la sepsis derivada de la multiresistencia bacteriana a los fármacos.¹ Esto es una gran amenaza primero y ante todo para nuestros pacientes pero también para la salud pública.

Cuando realizamos una biopsia guiada por USTR estamos rompiendo uno de los principios fundamentales de la cirugía, técnica estéril, por una mejor conveniencia. Al pasar el trocar de la biopsia a través de la pared del recto hacia la próstata, podemos inocular con flora del recto la glándula prostática estéril, aumentando el riesgo de septicemia. La sepsis no sólo causa sufrimiento severo en el paciente, sino que también pone en peligro la vida.

Para minimizar los riesgos damos antibióticos profilácticos, habitualmente fluoroquinolonas, como medida estándar. Sin embargo, es bien sabido que a un mayor uso de antibióticos, se desarrolla más resistencia bacteriana. No es sorprendente, el aumento que estamos viendo en la resistencia de la fluoroquinolona en la flora rectal mayor al 30%.¹ Estas son las superbacterias que han sido encontradas en los cultivos de sangre en los pacientes sépticos sometidos a biopsia guiada por USTR. En Boston (donde este debate se llevó a cabo en

el marco de la AUA 2017), el índice de sepsis en la biopsia guiada por USTR en una serie de 455 pacientes fue del 2.4%, con un 90% de resistencia a las fluoroquinolonas en estos casos.²

En respuesta, algunos clínicos han sugerido utilizar múltiples antibióticos o carbapenémicos, un antibiótico de “última línea de defensa”, como profilaxis. Sin embargo, este enfoque se opone directamente a las recomendaciones de organismos públicos como la OMS y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos quienes advierten sobre el uso de esta práctica a menos que no exista otra alternativa.³

No obstante, existe una alternativa. Pasando el trocar a través de la piel, las biopsias transperineales (TP) evitan el contacto con la flora del recto. En nuestra publicación inicial reportamos el índice de sepsis en biopsia TP, nuestra serie multicéntrica de 245 no tuvo readmisiones por infección. Nuestra revisión de la literatura, analizando más de 6,600 biopsias TP, demostró que la sepsis es un evento extremadamente raro con un índice de 0.076%, es decir, menos de 1 por cada 1,000.⁴

Desde entonces, hemos actualizado nuestra serie multicéntrica de 1,194 casos de biopsia TP. Nuestra tasa de readmisión por infección continua siendo cero, eliminando la sepsis de nuestra práctica al realizar una biopsia de próstata.⁵ (Nosotros presentamos en el AUA2017 una actualización de 1529 pacientes, manteniendo el índice de sepsis en cero.) Además, hemos logrado esto empleando como profilaxis una dosis única de cefalosporina de primera generación (cefazolina) cubriendo las bacterias comensales de la piel en los últimos 577 casos.⁶ Por lo tanto, usando la biopsia TP podemos prevenir la sepsis en nuestros pacientes y simultáneamente evitar el uso irresponsable de antibióticos, los cuales contribuyen al desarrollo de resistencia, poniendo en riesgo a la comunidad en general.

La biopsia TP es ahora el estándar de tratamiento en nuestra práctica y abandonamos la biopsia guiada con USTR. Nosotros realizamos las

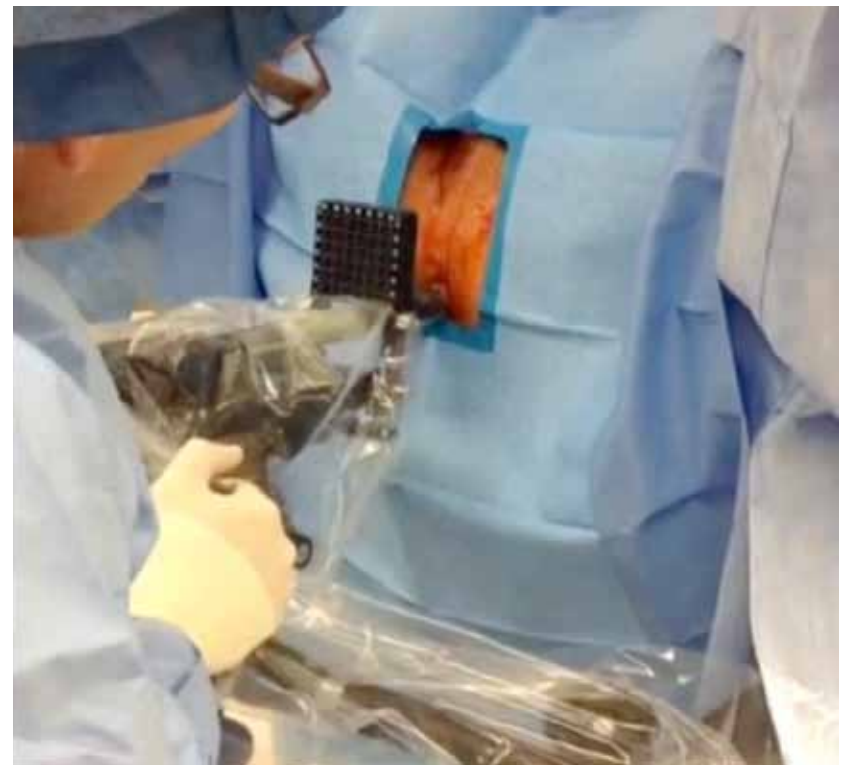


Figura 1. Biopsia Transperineal empleando una rejilla de braquiterapia.



Figura 2. Biopsia Transperineal con paciente bajo anestesia local (Cortesía Dr. Rick Popert, Hospital Guys de Londres.)

biopsias TP con el paciente bajo anestesia general (fig. 1). Este ha sido una de las mayores críticas de esta técnica, así como que utiliza recursos costosos y mayor tiempo de operación. Sin embargo, la biopsia TP puede realizarse en el consultorio con anestesia local utilizando un estabilizador perineal como el dispositivo PrecisionPoint™ (fig. 2). Múltiples plataformas de software también soportan imágenes para biopsia fusión vía TP mediante

resonancia magnética(RM)/ultrasonido (Apéndice 1 y 2).

El sufrimiento innecesario que causamos en los pacientes por la sepsis en biopsia guiada por USTR es uno de los argumentos en contra de la prueba del antígeno prostático específico. Es primordial minimizar el daño en el proceso de diagnóstico del cáncer de próstata y, por lo tanto, se debe

Biopsia Transperineal de Próstata

▼ Continuación de la página 3

abandonar el uso de la biopsia guiada por USTR. La biopsia TP es mucho más segura para nuestros pacientes. Además permite el uso responsable

de antibióticos, y es tan precisa desde el punto de vista diagnóstico como la biopsia guiada por USTR. Si somos “dinkum” (genuino para los Australianos) sobre la atención centrada en el paciente, debemos adoptar el abordaje vía TP como el nuevo estándar para la biopsia de próstata.

Appendix 1. Transperineal MRI-US fusion products
BiopSee® (Pi Medical)
iSR'obot™ Mona Lisa (Biobot Surgical)
BioJet™ (DK Technologies)

Appendix 2: Transrectal MRI-US fusion products adapted for transperineal use
Artemis™ (Eigen)
UroNav™ (Invivo Corporation)
UroStation Touch® (Koelis)
Esaote Virtual Navigator™ (Esaote)

Contra



Kelly Pekala, MD

Benjamin Davies, MD

Pittsburg, Pennsylvania

(por sus siglas en inglés Surveillance, Epidemiology and End Results).¹ Se estima que algunas regiones tienen una resistencia entre el 20% a 30% o mayor a las fluoroquinolonas.⁸ La AUA ahora recomienda utilizar antibióticos alternativos si la resistencia es mayor del 20%.⁹ El aumento en las complicaciones por infección ha renovado el interés en las biopsias TP como una técnica alternativa con un posible riesgo reducido.

Las tasas de hospitalización después de la biopsia perineal se encuentran entre el 0% y 1.4% comparada con la biopsia guiada por USTR entre 0.5% y 3% (tabla 1). La biopsia TP elimina la penetración de la mucosa rectal y, como tal, la técnica tiene menores tasas registradas de complicaciones por infección, aunque los estudios son universalmente en número bajo. Los estudios *ERSPC* (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), *Michigan* y *SEER* tienen un mayor número de pacientes sometidos a biopsia guiada por USTR y sólo tienen una cantidad ligeramente mayor de complicaciones.

Las tasas de hospitalización casi comparables deben tomarse en el contexto de nuevos métodos para disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas después de las biopsias guiadas por USTR (tabla 2). El estudio *MUSIC* (Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative) utiliza profilaxis aumentada con un cultivo-directo o con un régimen antibiótico aumentado para ampliar la cobertura antimicrobiana. Ellos redujeron las tasas de complicación

por infección en las biopsias guiadas por USTR en más del 50% del 1.19% antes de la intervención al 0.56% ($p=0.0002$).¹⁰ Otros abordajes incluyen enemas con yodopovidona o la técnica de desinfección “girar como remolino” la aguja de la biopsia en formalina.

Comparado con otros estudios diagnósticos invasivos como colonoscopia (1.3%) o colposcopia (0.6%), la biopsia guiada por USTR (0.4% al 5%) tiene una tasa similar de sepsis post-procedimiento. Esto equivale a un nivel aceptable de riesgo médico para un diagnóstico de cáncer entre el paciente y el proveedor.¹¹ Las implicaciones financieras de cualquier nueva prueba diagnóstica deben ser evaluadas. Una biopsia guiada por USTR es realizada en el consultorio con el paciente bajo anestesia local, mientras que la biopsia TP requiere rutinariamente sedación intravenosa en una sala de operaciones. Somos conscientes de las nuevas tecnologías que evitan la necesidad de anestesia, pero aún no han visto datos reales. Un análisis de los costos evidenció que la

biopsia TP bajo sedación incrementa los costos 2.7 veces (173%).¹² El costo total de una biopsia guiada por USTR realizada en el consultorio fue registrada en \$6,521 dls. vs \$17,802 dls. para la biopsia TP. Además el estudio *PROMIS* (Prostate MR imaging study) reconoció que si la biopsia se realiza a gran escala poblacional, la biopsia TP es una estrategia costosa, con un costo estimado mayor de 2 billones de libras por año en Europa.¹³

En la nueva era de la resonancia magnética multiparamétrica la detección de cánceres de próstata clínicamente significativos se puede lograr efectivamente en el consultorio con una biopsia guiada por USTR. Debe haber una discusión sobre los factores de riesgo del paciente en la desde la primera visita. La biopsia guiada por USTR es el rey y la reina para obtener tejido prostático. Las biopsias guiadas por USTR son menos costosas, tienen una igual exactitud e igual seguridad, y son altamente eficientes. El debate es discutible.

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

Tabla 1. Estudios seleccionados de biopsias de próstata

	%Hospitalización/sepsis (No.)
Biopsias Transperineales de próstata	
Pepe y Aragona (2013)	1.2 (3,000)
Vyas et al (2014)	1.4 (634)
Tsivian et al (2013)	1.1 (84)
Grummet (2017)	0 (1300)
Biosias Transrectales de próstata	
Anastasiadis (2015)	3 (198,361)
ERSPC (2011)	0.8 (10,474)
MUSIC (2015)	0.56 (4,087)
Nam (2013)	1.4 (75,190)
Lundstrom (2014)	1 (51,321)

Tabla 2. Métodos para reducir la sepsis

	Tasa de sepsis antes de la intervención	Tasa de sepsis después de la intervención
Profilaxis cultivo-directo	1.19	0.47
Profilaxis Aumentada	1.19	0.57
Enema Rectal de Yodopovidona	4.5	2.6
Enema Salino o con Glicerina	8.9	4.7
Desinfección de la aguja con la técnica “girar como remolino”	0.8	0.3

Agents Chemother 2015; **59**: 7273.

- Borghesi M, Ahmed H, Nam R et al: Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017; **71**: 353.
- Marino K, Parlee A, Orlando R et al: Comparative effectiveness of single versus combination antibiotic prophylaxis for infections after transrectal prostate biopsy. *Antimicrob*
- Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health & Human Services 2013. Available at <https://www.cdc.gov/drugresis->

Biopsia Transperineal de Próstata

▼ Continuación de la página 4

[tance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf](#). Accessed September 24, 2016.

4. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S et al: Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int* 2014; **114**: 384.
5. Grummet J, Pepdjonovic L and Moon D: Re: Marco Borghesi, Hashim Ahmed, Robert Nam, et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017;71:353-65. *Eur Urol* 2017; **71**: e143.
6. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S et al: Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol* 2017; **35**: 1199.
7. Henry MA, Howard DH, Davies BJ et al: Variation in use of prostate biopsy following changes in prostate cancer screening guidelines. *J Urol* 2017; doi: 10.1016/j.juro.2017.05.008.

8. Liss MA, Taylor SA, Batura D et al: Fluoroquinolone resistant rectal colonization predicts risk of infectious complications after transrectal prostate biopsy. *J Urol* 2014; **192**: 1673.
9. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S et al: An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. *J Urol* 2017; **198**: 329.
10. Womble PR, Linsell SM, Gao Y et al: A statewide intervention to reduce hospitalizations after prostate biopsy. *J Urol* 2015; **194**: 403.
11. Ranasinghe I, Parzynski CS, Searfoss R et al: Differences in colonoscopy quality among facilities: development of a post-colonoscopy risk-standardized rate of unplanned hospital visits. *Gastroenterology* 2016; **150**: 103.
12. Altok M, Ward J, Chapin B et al: Cost analysis of different prostate biopsy modalities. *J Urol, suppl.*, 2017; **197**: e821, abstract PD43-09.
13. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC et al: Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017; **389**: 815.

DEBATE A *Fuego Cruzado*

Es Apropiada la Remoción Completa de la Malla Para el Dolor Crónico Relacionado con la Malla



A. Lenore Ackerman, MD, PhD
Beverly Hills, California



Shlomo Raz, MD
Los Angeles, California

Los procedimientos basados en el uso de mallas proporcionan una opción atractiva para la reparación quirúrgica en los desórdenes del piso pélvico e incontinencia. Múltiples tipos de complicaciones pueden ocurrir después de estos procedimientos, como la extrusión vaginal, uretral o la perforación vesical y dolor crónico, que pueden desarrollarse inmediatamente o años después de la colocación.

La remoción parcial de la malla está indicada en pacientes con obstrucción uretral, en quienes se puede llevar a cabo una simple incisión o escisión del cabestrillo suburetral y puede ser considerada en pacientes seleccionados con una pequeña área de exposición vaginal o perforación vaginal sin dolor pélvico. Para los pacientes con dolor crónico en la vagina, ingle, pierna o región suprapúbica, aquellos con dispareunia, particularmente cuando esta asociada con sensibilidad sobre los brazos distales de la malla, y aquellos con síntomas sistémicos *de Novo*, después de una cirugía de malla, nosotros creemos que la remoción completa de la malla es apropiada.

Aunque no hay estudios definitivos

que determinen si la extracción total es superior a la extracción parcial para resolver la sintomatología, todavía no hay evidencia convincente que soporte la teoría de que la extracción completa de la malla es imposible o que está asociada con riesgos elevados. Cuando es realizado por un cirujano experimentado en pelvis, la extracción completa de la malla puede ser realizada de manera segura y efectiva con resultados por lo menos equivalentes, observando índices similares en la resolución del dolor y en la recurrencia de la incontinencia¹. ¿Sería entonces más razonable intentar primero la extracción parcial, con un procedimiento complementario solamente si es necesario?

Si bien, la extracción total de la malla es compleja, requiere un trabajo intenso y esta asociada a un tiempo de recuperación más prolongado, la extracción parcial puede no ser suficiente para erradicar la fuente del dolor pélvico. En nuestra experiencia de 1530 mallas extraídas, 58% (884) de las pacientes tuvieron de 1 a 12 revisiones o extracciones parciales, que no mejoraron su dolor (Fig. 1). En otra serie el 55% de los pacientes sometidos a extracción parcial tenían dolor residual requiriendo revisiones futuras.

Después de una previa extracción parcial, la localización de los segmentos restantes de la malla en la fosa obturatriz o en el espacio retropúbico puede ser un gran desafío y requiere de una exploración extensa y ciega. Cuando se retira completamente en un solo procedimiento, siguiendo la trayectoria de los brazos de la malla

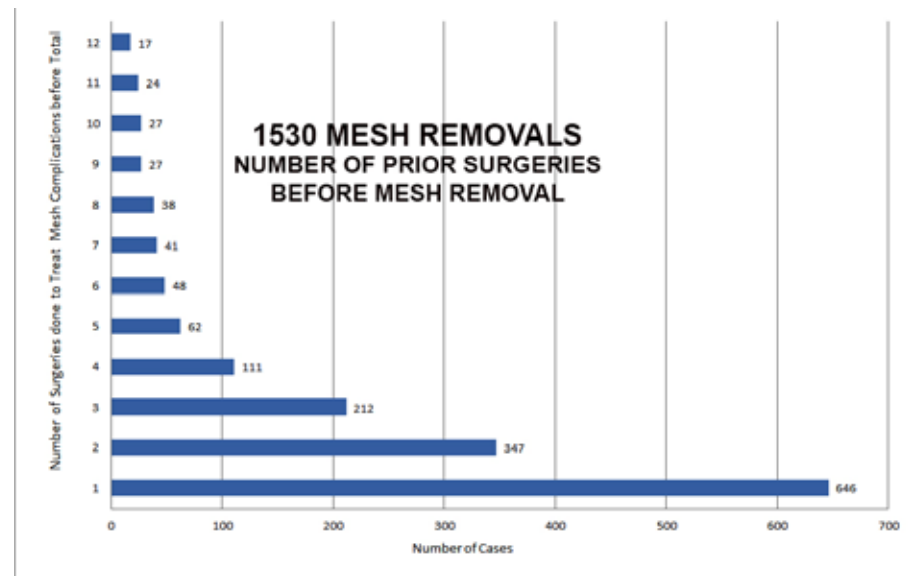


Figura 1. Número de cirugías previas antes de nuestra intervención para proceder a la extracción completa de la malla. De los 1,530 pacientes, 58% (884) tenían entre 1 y 12 cirugías previas para extraer porciones de malla, mientras que 42% (646) no tenían cirugías previas para extraer la malla.

desde la vagina, confiere un gran éxito con menos morbilidad. Además, mejora la perspectiva psicológica hacia la recuperación con la extracción completa. La tranquilidad proporcionada por la remoción completa inicial es un beneficio que debe ser considerado, particularmente en casos de dolor crónico².

La etiología de las complicaciones de dolor no está bien comprendida. Con otras prótesis quirúrgicas el desarrollo de dolor tardío esta frecuentemente relacionado a la reacción inflamatoria que se produce hacia los biofilms bacterianos en el implante y puede no ser reconocido por años³. El abordaje quirúrgico transvaginal para la colocación de la malla puede ser la clave en la infección subclínica y en la inflamación subyacente en el desarrollo de dolor tardío. La vagina esta colonizada por bacterias y no puede ser esterilizada con una preparación estándar, la inevitable contaminación de la malla con bacterias vaginales puede conducir a la formación de biofilm, incitando a la inflamación y dolor crónico.

Información previa demuestra que es muy frecuente encontrar bajos niveles de colonización bacteriana

de todos los tipos de mallas extraídas, pero los métodos de cultivo están sesgados por la flora vaginal al momento de su extracción⁴. Además, la mayoría de las especies del biofilm bacteriano no pueden ser cultivadas mediante técnicas tradicionales, haciendo preferibles los métodos independientes de cultivo, como la secuenciación de próxima generación.

Utilizando métodos independientes de cultivo, detectamos especies de bacterias en mallas extraídas en pacientes con dolor de inicio tardío sin exposición de la malla (fig. 2). Estas bacterias difieren de las bacterias de la vagina, sugiriendo enriquecimiento de especies patógenas que sobreviven en la malla y argumentando la contaminación residual de la cirugía inicial. Esto difiere de las muestras obtenidas en pacientes con extrusión de malla, en quienes las especies bacterianas de la malla reflejan la exposición directa de la malla a la flora vaginal, o aquellos pacientes con retención aguda, que carecen de bacterias detectables dentro de la malla.

En conjunto con la colonización bacteriana también observamos

Debate a Fuego Cruzado

▼ Continuación de la página 5

la presencia de un nivel crónico leve de inflamación alrededor de la malla en especímenes retirados por complicaciones relacionadas con dolor⁵. Esta disregulación inflamatoria local puede explicar algunos de los síntomas globales en el 17% de las mujeres con dolor crónico asociado a la malla. Proponemos que estas bacterias, forman biofilms en la interface de malla-tejido, convirtiéndose resistentes al tratamiento antibiótico y promoviendo la inflamación prologada que conduce a dolor crónico y autoinflamación con el tiempo.

Acumulativamente, múltiples estudios implican a la contaminación bacteriana como la causa de dolor crónico asociado a la malla en pacientes afectados, como se ha visto en otros implantes quirúrgicos. Como esta bien aceptado para todos los implantes, cuando aparecen complicaciones como dolor crónico por colonización bacteriana, una buena practica quirúrgica dicta la

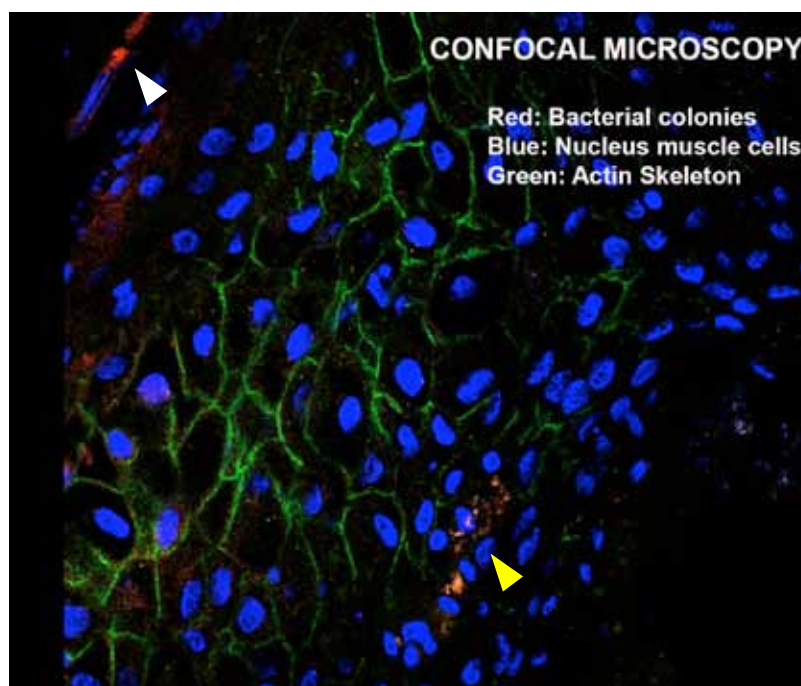


Figura 2. Tinción por inmunofluorescencia del segmento de malla extraída de un paciente con dolor de aparición tardía. Tinción de faloidina en verde demuestra el citoesqueleto de actina, mientras la tinción DAPI en azul indica núcleos celulares. Oligonucleótido específico para el ADN ribosomal bacteriano muestra manchas de secuencia de bacterias residentes en la interface malla-tejido (flecha blanca) y dentro del tejido peri-malla (flecha amarilla).

remoción completa. Por lo tanto, creemos que con la excepción de los pacientes con exposición vaginal mínima o con obstrucción urinaria, la extracción total de la malla debe llevarse a cabo en pacientes con dolor crónico y/o síntomas sistémicos.

órgano) así como dolor. El dolor puede ser local (en un sitio discreto o justo en la porción expuesta), puede ocurrir durante la relación sexual (dispareunia) o puede existir a lo largo de una área mayor a la malla (algunas veces hacia los muslos/ detrás del pubis, etc.). El tratamiento debe adaptarse a la situación particular de cada paciente. Para las áreas extruidas, así como para las mallas en la vejiga o la uretra, yo remuevo el área expuesta junto con un margen de aproximadamente 1 cm para prevenir la recurrencia. Para el dolor soy selectivo. Si el dolor está localizado solamente retiro esa porción de la malla. Si existe dolor a lo largo de la vagina retiro la mayor parte de la porción vaginal de la malla. Si existe dolor a lo largo de los brazos de la malla sobre los muslos o en otro lugar, remuevo estas porciones también.

No existe evidencia que la “extracción total” ofrezca mejores resultados. Un estudio de Crosby y cols. en que se revisaron pacientes sometidos a extracción “total” vs “parcial”, no se encontró diferencia en la resolución del dolor.⁶ Otro estudio individualizó el abordaje de la extracción de la malla basado en la presentación del paciente.⁷ En aquellos que se realiza una extracción completa de la malla tienen una mejor calidad de vida en la mejora en el ámbito de salud mental, aunque no hubo diferencias en el dominio de la salud física. Los autores plantearon la hipótesis de que “los pacientes al saber que la malla fue retirada en su totalidad ... ayuda en la percepción de

la mejora “. Otros han observado que aunque los resultados eran similares (alivio de la queja presentada), la recurrencia de prolapso es mayor con la extracción completa.⁸

Además, cuanto más se retire de la malla, se necesita mayor disección y, así un mayor riesgo de complicaciones. Cuanto más se disecciona en el espacio perivesical, en los muslos o en el espacio retroperitoneal, mayor es el riesgo de complicaciones. Tjink et al observaron una mayor tasa de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias en aquellos que se retiró completamente la malla.⁸

Finalmente, qué pasa con las sugerencias de que los biofilms sobre la malla conducen a la infección crónica y que la malla de polipropileno utilizada para la incontinencia urinaria de estrés o prolapso origina respuestas sistémicas autoinmunes y enfermedad? Mellano y cols. cultivaron partes del cabestrillo sintético y las compararon en aquellos con dolor, extrusión e infecciones del tracto urinario (ITU) y aquellos sin dolor, también comparó los resultados de la malla en áreas con y sin dolor en los mismos pacientes.⁹ Mientras la mayoría tuvo cultivos positivos, no hubo diferencia entre aquellos con y sin síntomas específicos. Ellos concluyeron diciendo, “Nosotros no encontramos diferencia en los cultivos de mujeres con dolor de inicio tardío o dolor agudo, extrusión vaginal de la malla vs no extrusión o ITU recurrente...se necesitan mas estudios.”

Por último, una reciente estudio de cohorte, controlado y retrospectivo, examinó los datos de miles de mujeres que tiene una cirugía con malla comparándolas con cientos que no tienen cirugía con malla y teniendo un seguimiento de hasta 6 años, concluyeron que “La cirugía vaginal con malla no esta asociada con el desarrollo de enfermedad sistémica/ autoinmune”.¹⁰ Estos datos refutan los señalamientos contra la malla como una causa de enfermedad sistémica.

En conclusión, no existe evidencia de que la extracción total ofrezca mejores resultados comparado con la extracción limitada de la malla. Además, una mayor disección puede conducir a una recurrencia mayor de prolapso y complicaciones. Tampoco existe evidencia que soporte la conjetura de que la malla o los biofilms en la malla conduce a una

La Malla Vaginal Debe ser Removida Totalmente: En Contra “Remoción Total” y a Favor de “Remoción Parcial”



Howard B. Goldman, MD, FACS
Cleveland, Ohio

Durante los últimos 20 años, a millones de mujeres se les han colocado mallas vaginales para la incontinencia de esfuerzo o para prolapso de órganos pélvicos. Desafortunadamente algunas de estas pacientes han sufrido complicaciones requiriendo el retiro de la malla. La mayoría estaría de acuerdo en que los pacientes que experimentan obstrucción después de la colocación de un cabestrillo probablemente solo necesiten una incisión en el cabestrillo o una extracción de una pequeña porción del cabestrillo debajo de la uretra. Sin embargo, para otras indicaciones, particularmente

cuando se trata de un prolapso de malla mayor, la pregunta discutible es, ¿cuánta malla debe ser extraída?.

Algunos recomiendan que solo en aquellas áreas que son “sintomáticas”, la malla debe ser extraída, mientras que otros argumentan que existe un potencial significativo de problemas con la malla restante y que debe retirarse la malla en su totalidad (algunas veces llamada “malletomía”) en todos estos pacientes. Influyendo en estos argumentos, en parte, son las cuestiones de si la malla sintética causa problemas sistémicos, el posible rol de los biofilms sobre las mallas y la seguridad en general de la extracción agresiva de la malla.

Las indicaciones para retirar la malla incluye extrusión (una porción de la malla expuesta en la vagina) o perforación (una porción de la malla esta en la uretra/vejiga/otro

Debate a Fuego Cruzado

▼ Continuación de la página 6

enfermedad inmunológica/sistémica. De hecho, hay evidencia para apoyar que no lo hace. En resumen, la extracción parcial de la malla, es un procedimiento seguro con resultados similares a los de la extracción total y debe ser utilizada en la mayoría de los pacientes.

Presentado este año en la

reunión anual de la AUA de Boston, Massachusetts. ♦

1. Jambusaria LH, Heft J, Reynolds WS et al: Incontinence rates after midurethral sling revision for vaginal exposure or pain. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 764.
2. Dunn GE, Hansen BL, Egger MJ et al: Changed women: the long-term impact of vaginal mesh complications. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2014; **20**: 131.
3. Cobo J and Del Pozo JL: Prosthetic joint infection: diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; **9**: 787.
4. Boulanger L, Boukerrou M, Rubod C et al: Bacteriological analysis of meshes removed for complications after surgical management of urinary incontinence or pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; **19**: 827.
5. Nolfi AL, Brown BN, Liang R et al: Host response to synthetic mesh in women with mesh complications. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 206.
6. Crosby EC, Abernethy M, Berger MB et al: Symptom resolution after operative management of complications from transvaginal mesh. *Obstet Gynecol* 2014; **123**: 134.
7. Hokenstad ED, El-Nashar SA, Blandon RE et al: Health-related quality of life and outcomes after surgical treatment of complica-

tions from vaginally placed mesh. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2015; **21**: 176.

8. Tijdink MM, Vierhout ME, Heesakkers JP et al: Surgical management of mesh-related complications after prior pelvic floor reconstructive surgery with mesh. *Int Urogynecol J* 2011; **22**: 1395.
9. Mellano EM, Nakamura LY, Choi JM et al: The role of chronic mesh infection in delayed-onset vaginal mesh complications or recurrent urinary tract infections: results from explanted mesh cultures. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2016; **22**: 166.
10. Chughtai B, Sedrakyan A, Mao J et al: Is vaginal mesh a stimulus of autoimmune disease? *Am J Obstet Gynecol* 2017; **216**: 495.e1.

DEBATE A Fuego Cruzado

Trauma Renal Grado IV Debe Manejarse Conservadoramente



Richard A. Santucci, MD, FACS
Detroit, Michigan



Hunter Wessells, MD, FACS
Seattle, Washington

Este tema fue debatido en la AUA 2017 ya que las lesiones renales grado IV son científicamente interesantes y clínicamente significativas. Un porcentaje sustancial que tiene manejo conservador falla (y después requieren terapia definitiva con nefrectomía, renorrfaia o embolización) o requieren tratamiento a primera intención (ej. trombosis arterias, lesiones graves y hemorragia exanguinante). Las lesiones grado IV se definen como una laceración profunda a través de la corteza renal y la médula, que se extienden al sistema colector,

trombosis aislada de la vena/arteria renal o laceraciones parciales de vena o arteria (fig. 1).

La tomografía computarizada (CT) con contraste intravenoso, incluidas las fases temprana y tardía, mide con precisión las lesiones renales y permite la toma de una decisión adecuada en un grupo de pacientes con riesgo significativo de sangrado o extravasación urinaria.

Las guías de la AUA 2014 de urotrauma se aplican al tratamiento de lesiones renales de grado IV en que los médicos deben usar estrategias de manejo no invasivas en pacientes hemodinámicamente estables con lesión renal (Estándar; Fuerza de Evidencia: Grado B). Además, el equipo quirúrgico debe realizar una intervención inmediata (cirugía o angioembolización en situaciones selectas) en los pacientes hemodinámicamente inestables que no responden o responden transitoriamente a la reanimación con líquidos, (Estándar; Fuerza de Evidencia: Grado B). Los médicos inicialmente deben observar a los pacientes con lesión en el parénquima renal y extravasación urinaria (principio clínico).

Lesión Renal Grado IV deber se manejada conservadoramente—con advertencias

En esta sesión los debatientes y todos los expertos en trauma genitourinario practicando en los centros de trauma nivel 1, deben tener claro que no se trata de una cuestión en blanco y negro. Mientras que más de 100 referencias publicadas apoyan el manejo expectante no operatorio del trauma renal grado IV en pacientes sin

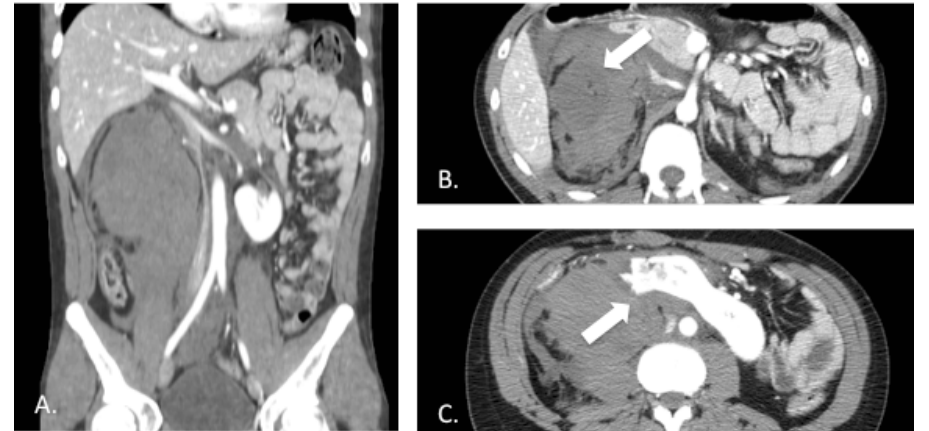


Figure 2. TC con contraste intravenoso en un riñón en herradura con una lesión renal grado IV. A, imagen coronal se observa un gran hematoma perinéfrico que desplaza los grandes vasos. B, imagen axial donde se observa un segmento largo desvascularizado (flecha). C, imagen axial se observa una avulsión del polo inferior cerca de la unión con el istmo grueso.

hemorragia exanguinante del riñón, un manejo inicial no quirúrgico no significa “no hacer nada”. Estas lesiones probablemente requieran repetir los estudios de imagen en casos selectos; se debe colocar un catéter ureteral para urinomas grandes, crecientes y sintomáticos; angioembolización para sangrado persistente (para el sangrado debajo del permisible, realizar exploración inmediata); o reparación abierta inmediata o tardía o nefrectomía para la hemorragia que compromete la vida u otras complicaciones.

El manejo no quirúrgico de estos casos de alto grado, generalmente consiste en reposo en cama, monitorización y soporte hemodinámico en la unidad de cuidados intensivos, la transfusión esta indicada cuando existe un descenso del hematocrito, y un seguimiento estrecho a su egreso domiciliario.

Se debe tener en consideración que el tratamiento conservador de la lesión renal grado IV es aceptable en los niños, con muchas advertencias. Los niños pueden ser resistentes a la hipotensión incluso con una pérdida significativa de sangre y, por lo tanto, pueden tener una pérdida más significativa de sangre antes de que se vea reflejado en sus signos vitales.

Además, condiciones preexistentes pueden ser encontradas en los niños con mayor frecuencia, incluyendo hidronefrosis congénita y raramente tumor de Wilms. Esto hace al riñón más susceptible de una lesión severa, incluso con un traumatismo contuso relativamente pequeño. Temporizar el tratamiento no quirúrgico usualmente permite ofrecer una terapia primaria (como una estenosis de la unión ureteropielica [UUP] o tumor de Wilms) posteriormente, aunque en escenarios raros un paciente puede requerir una exploración o nefrectomía por sangrado o por avulsión de la UUP.

La presencia de un segmento significativamente desvascularizado también puede aumentar la agudeza del trauma contuso renal grado IV (fig. 2,A). Mientras un segmento renal desvascularizado no es por sí mismo una indicación para cirugía, se ha informado de una tasa de complicaciones tan alta como del 38% cuando es tratada conservadoramente.

Esta alta tasa de complicaciones, necesita vigilancia y atención, puede ser aún menor que la tasa de complicaciones por la exploración, especialmente si esto significa

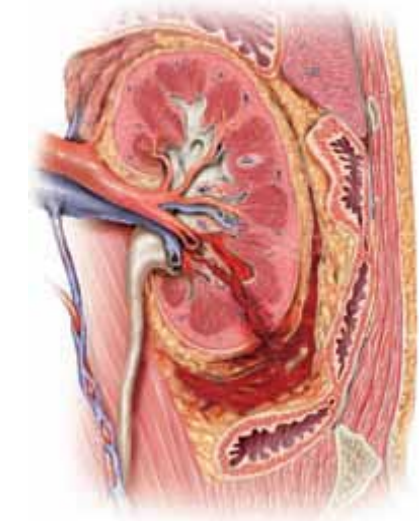


Figura 1. Laceración del parénquima renal grado IV que se extiende hacia el sistema colector del polo inferior.

Debate a Fuego Cruzado

▼ Continuación de la página 7

la extracción innecesaria de una unidad renal en una persona joven. (La pérdida de un solo riñón se consideraba trivial porque es un órgano par, pero los resultados en pacientes después de la pérdida de un riñón son indudablemente peores. La nefrectomía aumenta las causas de mortalidad futuras anualmente hasta dos veces, esta asociada con altos índices de insuficiencia renal más tarde en la vida, y en caso de lesión aguda puede asociarse con

insuficiencia renal que requiere diálisis arriba del 28%).

Como siempre, la respuesta real no es una ni otra

En el paciente hemodinámicamente estable sin signos de un sangrado incontrolable renal (ej. hematoma expandible o pulsátil, una caída rápida en el hematocrito o una tensión arterial que no responde a la reanimación), lesiones renales grado IV deben ser manejadas inicialmente de forma conservadora. Los pacientes deben ser observados, y si sus condiciones se deterioran o pareciera presentarse

una hemorragia exanguinante, entonces el tratamiento definitivo y rápido se requiere, con exploración y nefrectomía, exploración y renografía o angiembolización (fig. 2).

Algunos pacientes requieren atención especial. Pacientes con laceraciones de la arteria/vena renal pueden requerir de exploración quirúrgica, ya que pueden sangrar persistentemente o significativamente. Así mismo, los pacientes con un trombo en la vena o arteria renal pueden experimentar una pérdida total de la unidad renal, hipertensión aguda renovascular o hipertensión crónica renovascular.

La nefrectomía puede realizarse preferentemente cuando exista estabilidad clínica o como parte de otra laparotomía requerida.

Entonces los debatientes están de acuerdo. Las lesiones grado IV deben tratarse conservadoramente...excepto cuando no se debe. La vigilancia como la necesidad de intervenciones tardías es crucial, y será necesaria para el sangrado o la extravasación en curso en aproximadamente 10% de los traumas renales contundentes grado IV. Mantén tus ojos abiertos.

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

Desarrollo de las Guías de la AUA/SUFU 2017: Tratamiento Quirúrgico de la Incontinencia Urinaria de Esfuerzo (IUE) Femenina



Kathleen C. Kobashi, MD, FACS
Presidente del Panel de las Guías
Seattle Washington

Fundamentos para La Actualización de las Guías

Debido a su alta prevalencia, y al gran impacto negativo que tiene en la vida de cada paciente, la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) femenina es una condición muy importante y debe ser abordada de la mejor manera para beneficio de nuestras pacientes.

De acuerdo con esto, la AUA y la SUFU (Society of Urodynamics, Femal Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction) patrocinaron una tercera iteración de las guías de la IUE femenina con el intento de mantener las guías actualizadas, consistentes con la evolución de ésta área así como los más nuevos abordajes para su evaluación y tratamiento.

Desarrollo de las Guías

Desde el inicio, el Panel intentó crear guías que pudieran tener el mejor efecto en el manejo de los pacientes con IUE. Como resultado, el Panel específicamente se concentró en la importancia de afinar la evaluación de los resultados, incluyendo el grado de molestia que ocasiona la IUE, la uniformidad de las definiciones y la colaboración multi-institucional. El Panel también realizó un esfuerzo considerable al discutir

la organización y mensaje más apropiados al crear el documento, la proyección potencial de las futuras direcciones y el reconocimiento anticipado de la necesidad de actualizaciones continuas.

El abordaje de la IUE ha evolucionado a lo largo de las décadas. Con la concientización en expansión de los trastornos del piso pélvico, cada vez se presentan más pacientes para tratamiento, muchos incluso con historia de alguna intervención. Esto ha dado como resultado que los médicos se encuentren con casos cada vez más complejos. Consecuentemente, el Panel consideró muy importante considerar las guías en el contexto de pacientes típicos o índices vs pacientes atípicos o no índices.

El paciente típico es una mujer sana con IUE y con prolapso de órgano pélvico (POP) mínimo o nulo que se ha sometido a reconstrucción pélvica y busca tratamiento para la IUE. Por el contrario, el paciente atípico es aquel que tiene cualquiera o varios problemas adicionales, incluyendo POP de alto grado, enfermedad neurológica, cirugía de piso pélvico, alto índice de masa corporal (IMC), edad avanzada, síntomas de disfunción u obstrucción urinaria, predominantemente incontinencia urinaria mixta (IUM). El Panel tuvo cuidado de organizar los lineamientos en un orden lógico, procediendo desde la evaluación, recomendaciones y tratamiento hasta la evaluación de los resultados,

seguimiento y direcciones futuras.

Metodología

La metodología estandarizada aplicada en la actualidad a todas las guías de la AUA fue también empleada para producir lineamientos basados en evidencia. Se realizó una extensa búsqueda de la literatura de Enero de 2005 a Diciembre de 2015. Con el objeto de incluir la información más actualizada, se realizó también una búsqueda de abstractos de hasta septiembre de 2016. Se incluyeron estudios de diferentes diseños en la revisión de la literatura, y de acuerdo al nivel de evidencia disponible como “fuerte”, “moderada” o “condicional” se asignaron recomendaciones con una índice de fuerza como alta (A), moderada (B) o baja (C). Si los datos eran insuficientes, los lineamientos fueron considerados como “Principio Clínico” u “Opinión de Experto”.

Resumen de los Lineamientos en las Guías

Evaluación (Lineamientos 1-3). La evaluación inicial debe incluir una historia detallada y el examen físico, incluyendo una demostración objetiva de la IUE, análisis de orina y medición de orina residual post-miccional. La consideración de evaluación adicional se recomienda solo si se presentan escenarios específicos como en aquellos pacientes con falla a cirugía previa por IUE o POP, síntomas de hiperactividad vesical concomitantes,

vaciamiento incompleto, POP de alto grado, IUM con predominio de urgencia, enfermedad neurológica, disfunción miccional o examen urinario anormal, así como en pacientes en quienes el diagnóstico no pueda ser confirmado en la evaluación inicial.

Cistoscopia y urodinamia (Lineamiento 4-6). Los pacientes no complejos o índice no deben ser sometidos a cistoscopia a menos que exista cierta duda acerca de anomalías del tracto urinario inferior. En términos de urodinamia, la recomendación depende de si se trata de un paciente típico o atípico. La urodinamia podría ser omitida en el paciente típico en quien la IUE puede ser evidenciada. Sin embargo, los pacientes complejos y aquellos en los que no concuerdan los síntomas con los hallazgos objetivos podrían someterse a urodinamia de acuerdo con el criterio del médico.

Asesoramiento (Lineamientos 7-10). En el contexto actual acerca de los temas relacionados con la colocación de mallas, el Panel enfatizó la importancia de dar una asesoría cuidadosa a los pacientes. El Panel también destacó específicamente tocar el tema de la molestia, la creación del lineamiento 7, lo que refuerza la premisa de que el grado de molestia de los síntomas hace que una paciente deba ser tomada en cuenta para la decisión de su tratamiento.

VIÑETA *Clinica*

Ureteroscopia para Litos Renales: Consideraciones para Disminuir Complicaciones Infecciosas



Michael W. Sourial,
MD, FRCSC



Christopher P. Dall,
BSc



Bodo E. Knudsen, MD,
FRCSC

Columbus, Ohio

Parte I

Mujer de 78 años de edad con diagnóstico de litiasis coraliforme incompleto izquierdo que ocupa el polo inferior renal, además, un lito en uréter proximal, ambos como hallazgos incidentales durante una tomografía computada de abdomen/pelvis (TAC) realizada posterior a

una caída reciente (Fig.1).

La historia clínica reveló dislipidemia y enfermedad arterial coronaria, para lo cual se colocó un stent liberador de fármacos en Mayo de 2016. Sus medicamentos habituales al momento de la consulta inicial fueron 10 mg de prasugrel (un agente antiplaquetario) y 81 mg de aspirina al día. En el



Figura 1. TAC que muestra el lito coraliforme incompleto en el riñón izquierdo.

último año, presentó 2 episodios de infección de vías urinarias los cuales fueron tratados exitosamente con antibióticoterapia. Negó la presencia de dolor lumbar, hematuria, fiebre o síntomas del tracto urinario inferior. El cultivo de orina obtenido en el consultorio desarrolló *Escherichia coli* resistente a ampicilina, ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol, sensible a cefazolina, nitrofurantoina y piperacilina/tazobactam. La creatinina sérica

preoperatoria fue 0.84 mg/dl (índice estimado de filtración glomerular mayor a 60 ml por minuto),

Los temas a considerar son como debemos abordar el manejo de acuerdo con el resultado del cultivo urinario preoperatorio y que consideraciones técnicas son necesarias durante el procedimiento.

▼ Continued on page 14

Desarrollo de las Guías AUA/SUFU 2017

▼ Continuación de la página 8

Existen 3 Principios Clínicos acerca de la necesidad de ofrecer a los pacientes todas las potenciales opciones y la importancia de asesorar a los pacientes acerca de las posibles complicaciones específicas de cada uno de los procedimientos. Esto incluye la discusión detallada con las pacientes considerando un cabestrillo de malla acerca del riesgo, beneficio y alternativas específicas a la malla.

Tratamiento (Lineamientos 11-16). Podrían ofrecerse opciones no quirúrgicas a las pacientes, sin embargo las intervenciones quirúrgicas se presentaron como una Recomendación Fuerte con clasificación Grado A. La cinta medio uretral (CMU) puede realizarse vía retropúbica o transobturador, la elección de ésta dependerá de la preferencia del cirujano. Las cintas

de incisión única están permitidas como una opción contingente en pacientes que estén bien informadas acerca de la relativa inmadurez de la evidencia actual.

El Panel fue claro con el tema de que las cintas de malla no deben colocarse si la uretra esta lesionada. Las cintas colocadas cuando se realiza una uretrotomía deben ser de un material no sintético. Finalmente, en la actualidad, las células madre no deben ser empleadas para la IUE fuera de un protocolo de investigación.

Casos especiales (lineamientos 17-22). A pacientes con uretra fija que se someten a tratamiento de IUE se les debe ofrecer una cinta pubovaginal (CPV), una CMU reptopúbica o terapia de inyección, mientras que la malla debe ser evitada en pacientes con tejidos con dificultades en la cicatrización y no deben ser utilizadas en pacientes que son sometidas a cualquier procedimiento que incluya

una uretrotomía.

Las pacientes que se someten a una cirugía concomitante de POP e IUE pueden recibir una CMU, colposuspensión de Burch con una CPV. Después de una evaluación apropiada y asesoría, los pacientes con enfermedad neurológica que afecta el tracto urinario inferior, edad avanzada, IMC alto, diabetes, o aquellos con edad reproductiva podrán someterse a procedimientos anti-incontinencia.

Resultados (lineamientos 23-24). El Panel enfatizó la importancia de establecer parámetros generales acerca del seguimiento postoperatorio. Un lineamiento se refiere a la comunicación postoperatoria temprana en la que aquellos pacientes con cualquier duda o molestia puedan ser evaluados apropiadamente. El otro lineamiento se refiere a la necesidad de al menos una visita de seguimiento dentro de

los primeros 6 meses para evaluar los síntomas objetivos, con un examen físico/pélvico y medición de orina residual post-miccional.

Direcciones Futuras

El futuro guarda una gran cantidad de oportunidades para facilitar el avance del tratamiento de la IUE. La optimización de la educación del paciente es muy importante, mientras las pacientes entiendan los fundamentos detrás de sus tratamientos, estarán más satisfechas. Puntos adicionales como la telemedicina y la ingeniería de tejidos están destinados a tener un papel en el tratamiento de la IUE.

El Panel concluyó con optimismo que la búsqueda dedicada a mejorar los resultados en conjunto con el mantenimiento de la seguridad del paciente mantendrá nuestra área de trabajo. ♦

CASO DE *Segunda Opinión***Tumores del Hilio Renal**

Misop Han, MD
Baltimore, Maryland



Georges P. Haber, MD,
PhD
Cleveland, Ohio

En una sesión de Casos de Segunda Opinión durante el AUA2017, se discutió el manejo quirúrgico de un caso con un tumor del hilio renal dentro del contexto del lanzamiento de las nuevas guías de la AUA para las masas renales y el cáncer de riñón localizado.^{1,2} La presentación también incluyó el *Sistema de Respuesta de la Audiencia* para encuestar la opción de manejo óptimo en los casos de tumor del hilio renal con diferente función renal basal.

La presentación inició con una discusión acerca de la importancia de balancear la preservación de la función renal con las potenciales complicaciones de los abordajes de manejo. Se discutieron las diferentes medidas para describir la complejidad del tumor renal con la más comúnmente utilizada, el Puntaje de Nefrometría, para definir un tumor del hilio renal.³

Se analizaron las guías de la AUA 2017 en Masa Renal y Cáncer

Renal Localizado.¹ Esta es una revisión sistemática de la literatura en evolución acerca de la evaluación y manejo de las masas renales esporádicas clínicamente localizadas, con sospecha de cáncer de células renales, en adultos. Estas guías actualizadas incluyeron el papel de la biopsia de masa renal (BMR) y la preocupación acerca del sobreuso de la nefrectomía radical (fig.1).

El Panel de las guías recomendó obtener imágenes abdominales transversales, multifase y de alta calidad, panel metabólico amplio, biometría hemática completa, examen urinario y radiografía de tórax en pacientes con sospecha de malignidad. También recomendó asignar un estadio de enfermedad renal crónica con base en la tasa de filtración glomerular (TFG) y en el grado de proteinuria.

La BMR debe ser considerada cuando se sospecha que la masa es de origen hematológico, metastásica, inflamatoria o infecciosa, aunque no se requiere en pacientes jóvenes o sanos quienes no están dispuestos a aceptar la incertidumbre asociada con la BMR o para pacientes mayores o frágiles que serán manejados conservadoramente. Los panelistas enfatizaron que la BMR es en general un estudio seguro, con alta precisión en el diagnóstico de la neoplasia y subtipos histológicos.

Entérminos de resección quirúrgica la decisión entre nefrectomía parcial vs radical está altamente matizada



Figura 2. Abordaje transparénquima para acceder a la masa del hilio renal durante la nefrectomía radical robótica.

en el manejo de una masa renal compleja anatómicamente. El panel de las guías reconoció que existe un cambio en el paradigma clínico hacia el mayor uso de la nefrectomía parcial.

La nefrectomía parcial se asocia con la preservación de más parénquima renal con eficacia oncológica similar a la nefrectomía radical, también a mayores riesgos peri-operatorios como sangrado y extravasación urinaria. Por lo tanto, la nefrectomía parcial debe ser priorizada para masas renales solidas o masas quísticas complejas Bosniak 3 o 4 y en un riñón único funcional o anatómico, tumores bilaterales, cáncer familiar de células renales conocido, enfermedad renal crónica preexistente o la presencia de comorbilidades que podrían

impactar la función renal.

Mientras tanto, la nefrectomía radical debe ser considerada cuando el potencial oncológico es mayor sugerido por el tamaño tumoral, la BMR y/o las características de la imagen, y en aquellos en quienes se planea tratamiento activo. Se prefiere realizar una nefrectomía radical cuando la complejidad del tumor es alta y la nefrectomía parcial pudiera ser difícil incluso en manos experimentadas, en pacientes sin enfermedad renal crónica preexistente y en pacientes con un riñón contralateral normal con una TFG estimada mayor a 45 ml/minuto/1.73m².

La ablación térmica (ablación por radiofrecuencia o crioblación) es una alternativa para las masas renales cT1a menores a 3 cm. La asesoría debe incluir el aumento de la posibilidad de persistencia del tumor o recurrencia local con la ablación térmica en comparación con la cirugía.

La vigilancia activa es una opción para el manejo inicial de pacientes con masas solidas o quistes complejos Bosniak 3 o 4, especialmente menores a 2 cm. La vigilancia activa debe ser priorizada cuando los riesgos anticipados de una intervención o riesgos de muerte sobrepasan los beneficios oncológicos potenciales del tratamiento.

Las masas del hilio renal están en contacto con la grasa perihiliar, la arteria renal, vena y/o pelvis renal centralmente en las imágenes transversales. Para el

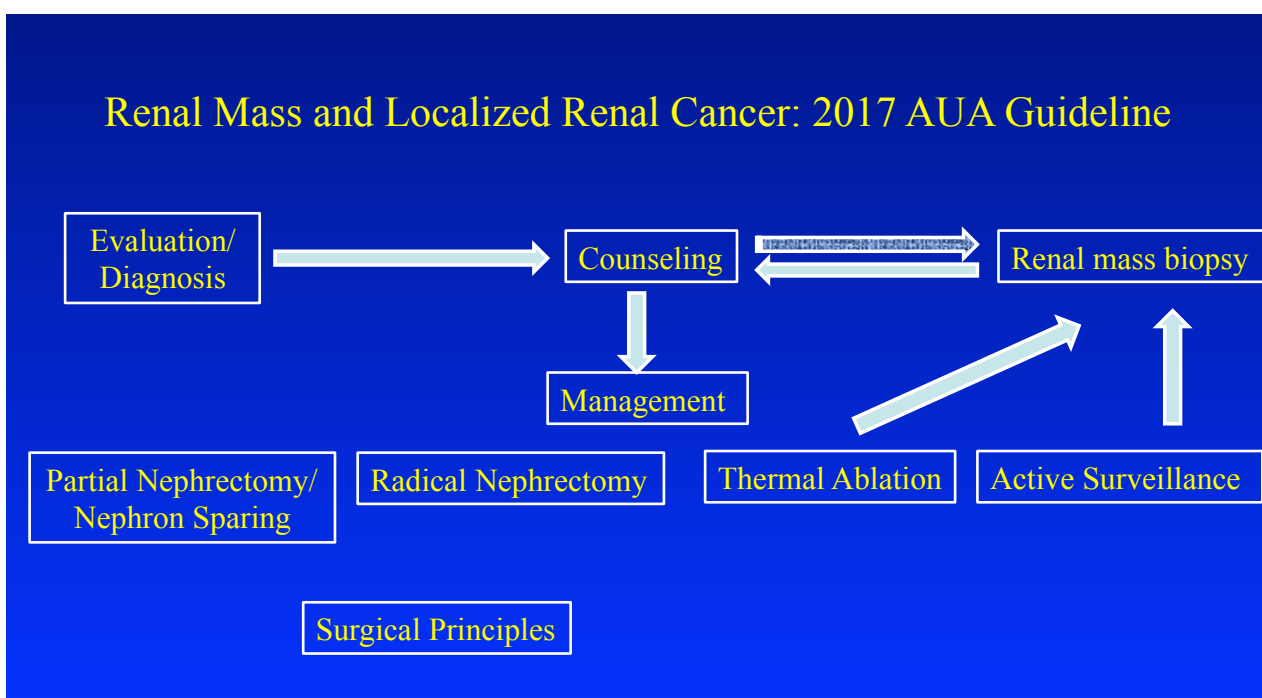


Figura 1. Esquema de las guías de la AUA 2017 en masa renal y cáncer localizado de riñón.

Caso de Segunda Opinión

▼ Continuación de la página 10

manejo quirúrgico de los tumores del hilio renal, las características más importantes para ser consideradas incluyen el tamaño, el eje, localización, área de la superficie de contacto, si es endo/exofítica y anatomía de la grasa/vascular/pelvis renal.⁴

Se expusieron dos abordajes quirúrgicos para reseccionar estos tumores utilizando videos editados provenientes de series de nefrectomía parcial laparoscópica asistida con robot. En el primer abordaje la masa renal protruía hacia el hilio renal lo que puede observarse en la imagen trasversal.⁴ Después de una revisión cuidadosa de las imágenes y un

buen entendimiento de la anatomía vascular y su relación con el tumor, el riñón se movilizó y se removió la grasa perinéfrica. Los vasos principales y las ramas arteriales fueron disecadas, se creó un plano entre el tumor y la grasa del seno renal, se ligaron los vasos segmentarios y se controló el tumor. Conforme a la necesidad, los vasos del hilio renal son pinzados selectivamente y el tumor es extraído fuera del parénquima para minimizar el tiempo de isquemia y resección del parénquima renal normal.

En el segundo abordaje, el transparénquima/anatómico, después de pinzar el hilio renal, se accede a la masa del seno renal a través del parénquima sobre el tumor (fig.2). El sistema colector y los vasos segmentarios son suturados y ligados mientras se pone atención especial en

preservar la vascularización del riñón restante. Entonces, el parénquima renal es re-aproximado. En ambos abordajes el uso de ultrasonido intraoperatorio es crucial para evaluar la profundidad, grosor y márgenes de la masa del seno renal.

En resumen, se discutieron las opciones de manejo para casos clínicos de masa del seno renal en el contexto de las guías. La audiencia fue participativa mediante el sistema de Respuesta de la Audiencia lo que hacen más evidentes los retos y las potenciales diferencias de opinión en los casos. Finalmente, se mostraron los abordajes quirúrgicos para reseccionar un tumor del hilio renal utilizando series editadas de la nefrectomía parcial robótica. En general esta presentación proporcionó una oportunidad de educación muy

innovadora para promover las nuevas guías de la AUA para la evaluación, asesoría y manejo de los pacientes con masas renales clínicamente localizadas.

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

1. Campbell SC and Uzzo RG: AUA Guidelines 2017: Renal Mass and Localized Kidney Cancer. *AUANews* 2017; **22**: 7, April.
2. Campbell SC, Pierorazio PM and Uzzo RG: AUA Guidelines for RCC: Defining the Role of Radical Nephrectomy. *AUANews* 2017; **22**: 1, August.
3. Kutikov A and Uzzo RG: The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009; **182**: 844.
4. Lebed B, Jani SD, Kutikov A et al: Renal masses herniating into the hilum: technical considerations of the "ball-valve phenomenon" during nephron-sparing surgery. *Urology* 2010; **75**: 707.

Incontinencia Urinaria



Una Lee, MD
Seattle, Washington



Nissrine Nakib, MD
Minneapolis, Minnesota

acerca de las opciones de tratamiento de tercera línea para el paciente mayor y aquellos con enfermedad de Parkinson.

En el primer caso, el de la mujer obesa con IUE, la discusión se mantuvo alrededor de la evidencia de que la obesidad es un factor de riesgo para la incidencia y progresión de la incontinencia urinaria. En pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor a 40 kg/m² la prevalencia de IUE es hasta 70%.¹ Por cada incremento de 5 unidades en el IMC existe un aumento del 10% en la probabilidad de IUE y un 20% a 70% de aumento en la incontinencia diaria.² Por cada 5% a 10% de disminución en el peso en las mujeres obesas, existe una disminución del 70% de IUE.³

En términos del mecanismo de la incontinencia urinaria, la obesidad aumenta la demanda del sistema de continencia, y se cree que compromete la función y soporte uretral.³ Por lo tanto, las pacientes deberían ser informadas de que incluso cantidades modestas de pérdida de peso podrían tener una mejoría potencial en la incontinencia urinaria.

Según las guías de la AUA de IUE de 2017, también es importante manejar comorbilidades como apnea obstructiva y diabetes mellitus. En base al lineamiento 22, "los médicos podrían ofrecer una cinta medio uretral sintética, además de otros tipos de cintas, al siguiente grupo

de pacientes una vez que se haya realizado una evaluación apropiada, así como una buena asesoría: pacientes con el plan de tener hijos, diabetes, obesidad y de edad avanzada."⁴ Existe menor efectividad clínica asociada a la diabetes, obesidad y en la población geriátrica. Estos son temas que deben ser considerados al elegir y asesorar a las pacientes acerca de las opciones quirúrgicas para el manejo de la IUE.

Para las pacientes con obesidad e IUE, se discutieron todas las opciones de tratamiento. Finalmente, la paciente en cuestión se sometió a la colocación de una cinta de fascia autóloga. En las últimas 2 décadas la malla de polipropileno de la cinta medio uretral ha sido la más comúnmente utilizada como tratamiento de la IUE en aquella paciente no complicada. Se considera segura, efectiva y menos invasiva.

Existen complicaciones únicas de las cintas de malla y en ciertos grupos de población se podrían tener mejores resultados con una cinta autóloga. La cirugía de colocación de cinta de fascia autóloga /pubovaginal es un opción viable e importante. Los análisis comparativos son limitados, pero su uso, indicaciones y eficacia han sido demostradas. La durabilidad de las cintas de fascia autóloga se ha comprobado con sus excelentes resultados a largo plazo, 87% a 92% de índice de éxito en 3 a 15 años de seguimiento.⁵⁻⁸ Existe mayor morbilidad a corto plazo debido a la procuración de la fascia, pero tiene un papel importante en pacientes

con punto de presión de fuga bajo u otros factores que indican que no son candidatas ideales para la colocación de una cinta medio uretral con malla. Esto enfatiza la importancia que tiene la asesoría apropiada y tomar una decisión compartida con el paciente.

En el segundo caso, el de la paciente de edad avanzada con enfermedad de Parkinson y vejiga hiperactiva refractaria, la discusión se centró en temas geriátricos, de movilidad y de cognición. Además, se cubrieron los Criterios de Beers para el uso inapropiado de medicamentos en edad avanzada. Finalmente, se discutió la evidencia de los pros y contras de la estimulación del nervio tibial posterior (ENTP), Botox® y la neuromodulación sacra en pacientes de edad avanzada con enfermedad de Parkinson.

La prevalencia de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en la enfermedad de Parkinson es variable, desde un 38% a un 71% y está influida por la severidad de la enfermedad neurológica, las comorbilidades urológicas y otras manifestaciones de disfunción autonómica.⁹⁻¹² Los STUI en esta población están asociados con el aumento en el riesgo de caídas, la institucionalización temprana y al aumento de los costos relacionados a la salud. La Nicturia es el síntoma no motor más común en la enfermedad de Parkinson y podría estar relacionada a una vejiga hiperactiva o a poliuria nocturna.

En la población de edad

▼ Continúa en la página 12

Caso de Segunda Opinión

▼ Continuación de la página 11

avanzada pueden sumar muchos factores, incluyendo las limitaciones funcionales, balance de líquidos, resistencia uretral, contractibilidad vesical e hiperactividad del detrusor. La incontinencia funcional es debido a causas físicas (disminución en la movilidad, destreza para vestirse, el trasladarse, dolor/artritis, problemas neurológicos, visión) o mentales (cognición disminuida/demencia, depresión) que interfieren a la persona con la acción de ir al sanitario.

La asesoría a los pacientes y brindarles información acerca la contribución que tienen sus comorbilidades en la vejiga hiperactiva y la incontinencia urinaria, son muy importantes. Esto puede ser de utilidad para el manejo del nivel de satisfacción y las expectativas del paciente. Preguntar a la familia y al paciente acerca de sus metas y deseos es también muy útil, así uno puede identificar alguna pequeña mejoría específica que puede hacerse para mejorar la calidad de vida. Ejemplos de esto, es enseñar técnicas para suprimir la urgencia, recomendar modificaciones en cierta ropa, utilizar un recipiente urinario al lado de la cama y realizar micción por horario.

Se discutieron los criterios de Beers para el posible uso inapropiado de medicamentos en pacientes de edad avanzada, con en el artículo del 2015 publicado por Gray y cols. acerca de los medicamentos anticolinérgicos y la demencia.¹³ Este estudio del 2015 demostró que el acumular medicamentos anticolinérgicos se asocia con mayor riesgo de demencia. Los esfuerzos para advertir a los profesionales de la salud y los adultos mayores acerca de este riesgo relacionado con estos medicamentos son importantes para minimizar el uso de anticolinérgicos a través del tiempo.

Al revisar la literatura acerca de la tercera línea de tratamiento en pacientes de edad avanzada y enfermedad de Parkinson, se consideró a la ENTP en la población neurogénica. Los estudios incluyeron pacientes con enfermedad de Parkinson y mostraron un aumento en la capacidad cistométrica máxima, disminución en la presión del detrusor durante la fase de llenado, aumento en el volumen vesical a la primera hiperactividad del detrusor, disminución en el número de

micciones así como en el número de episodios de fugas.¹⁴ La ENTP es una opción viable en estos pacientes, aunque se necesitan más datos a largo plazo.

También se analizó el manejo con Botox, múltiples y pequeñas series de casos demostraron que la terapia con toxina botulínica es segura y eficaz con 100 y 200 unidades. Existe poco riesgo de retención urinaria en el paciente con baja orina residual basal. Datos recientes han demostrado que existe un ligero aumento en el índice de retención posterior a la aplicación de Botox al aumentar la edad por lo que estos pacientes requieren un seguimiento más cercano.¹⁵ La durabilidad de este tratamiento en esta población es comparable con otras indicaciones.

La neuromodulación sacra en pacientes geriátricos se ha estudiado en dos series de casos retrospectivas.^{16,17} El éxito se definió como una mejoría mayor al 50%. En el primer estudio realizado por Wallace y cols, 28 de 33 pacientes (85%) se sometieron al implante.¹⁶ Cuatro de 6 pacientes (67%) tenían enfermedad de Parkinson. Este estudio demostró una mejoría significativa en los episodios de incontinencia, número de micciones y nicturia, y quizás lo más importante es que el 93% reportaron estar satisfechos en general.

Otra serie de casos retrospectiva examinó a 24 octogenarios, y demostró un 72% de éxito y 83% de los pacientes quedaron libres de medicamentos.¹⁷ En consecuencia, esto último puede facilitar el cuidado de efectos secundarios de los medicamentos, así como el costo para estos pacientes.

Finalmente, existen muchos factores que deben considerarse al tratar casos complejos. En general se recomienda ir progresivamente de lo más conservador a lo más invasivo. Además, a pesar de tener acceso a muchos estudios, guías y pruebas, finalmente uno debe emplear el juicio clínico. Cada paciente es diferente, y es importante considerar sus objetivos individuales. El tratamiento debe ser elegido con una decisión compartida que involucra una buena información al paciente y el respeto de sus decisiones. Finalmente, ya que nuestra población esa envejeciendo, la medicina está haciendo su mayor esfuerzo para mantenerse al día con la demanda que tiene. Como se demostró en los estudios mencionados con anterioridad, la edad avanzada o comorbilidades no

deben interferir para aplicar terapias más avanzadas o invasivas.

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

1. Subak LL, Wing R, West DS et al: Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009; **360**: 481.
2. Burgio KL, Richter HE, Clements RH et al: Changes in urinary and fecal incontinence symptoms with weight loss surgery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2007; **110**: 1034.
3. Palleschi G, Pastore AL, Rizzello M et al: Laparoscopic sleeve gastrectomy effects on overactive bladder symptoms. *J Surg Res* 2015; **196**: 307.
4. Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR et al: Surgical treatment of female stress urinary incontinence: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2017; **198**: 875.
5. Chaikin DC, Rosenthal J and Blaivas JG: Pubovaginal fascial sling for all types of stress urinary incontinence: long-term analysis. *J Urol* 1998; **160**: 1312.
6. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K and McGuire EJ: Efficacy and preoperative prognostic factors of autologous fascia rectus sling for treatment of female stress urinary incontinence. *Urology* 2011; **78**: 1034.
7. Morgan TO Jr, Westney OL and McGuire EJ: Pubovaginal sling: 4-year outcome analysis and quality of life assessment. *J Urol* 2000; **163**: 1845.
8. Lee EW, Chang A, Lee UJ et al: Outcomes of autologous rectus fascia pubovaginal sling for

severe intrinsic sphincter deficiency and/or recurrent stress urinary incontinence: up to 11-year follow-up. *J Urol*, suppl., 2015; **193**: e646; abstract PD28-06.

9. Andersen JT: Disturbances of bladder and urethral function in Parkinson's disease. *Int Urol Nephrol* 1985; **17**: 35.
10. Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER et al: Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1987; **138**: 836.
11. Balash Y, Peretz C, Leibovich G et al: Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J Neurol* 2005; **252**: 1310.
12. Smith M, Seth J, Batla A et al: Nocturia in patients with Parkinson's disease. *Move Dis Clin Pract* 2016; **3**: 168.
13. Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al: Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 401.
14. Gaziev G, Topazio L, Iacovelli V et al: Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: a systematic review. *BMC Urol* 2013; **13**: 61.
15. Jiang YH, Liao CH, Tang DL et al: Efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection on elderly patients with chronic central nervous system lesions and overactive bladder. *PLoS One* 2014; **9**: e105989.
16. Wallace PA, Lane FL and Noblett KL: Sacral nerve neuromodulation in patients with underlying neurologic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**: 96.
17. Lee EW, Lee UJ, Lucioni A et al: Outcomes of sacral neuromodulation for overactive bladder in octogenarian females. *Urol Pract* 2015; **2**: 22.

Cáncer de Vejiga No Invasor



Yair Lotan, MD
Dallas, Texas



John D. Seigne, MB
Lebanon, New Hampshire



Colin Dinney, MD
Houston, Texas

El cáncer de vejiga es la 5ª neoplasia no cutánea más frecuente en los Estados Unidos con más de 79,000 nuevos casos estimados para el 2017.¹ Aproximadamente el 75% de los casos se presentan como cáncer de vejiga no invasor (CVNI) o superficial de vejiga al momento del diagnóstico.² El manejo de esta entidad inicia con una resección transuretral de tumor vesical (RTUV) de buena calidad, incluyendo la exploración bimanual así como imágenes del tracto urinario superior. Subsecuentemente, el manejo y la vigilancia se estructuran de acuerdo con el riesgo de recurrencia y progresión.³

Debido a que el riesgo de recurrencia puede variar desde un 30% a 70% y el riesgo de progresión varía de menos del 5% a más del 30%, la implicaciones que tiene el estadiage

inicial y el grado es muy importante. Destacaremos la importancia de las decisiones de manejo para los pacientes con CVNI empleando casos con diferentes escenarios.

En el primer caso, el paciente fue diagnosticado con varios tumores papilares durante la cistoscopia en consultorio. La decisión inicial es como realizar de la mejor manera una RTUV. Las opciones actuales incluyen la RTUV estándar con luz blanca (LB), cistoscopia con luz azul (CLA) con hexaminolevulinato (HAL) e imagen de banda estrecha (IBE).

La cistoscopia con luz azul realizada con Cysview® utiliza un agente fotosensibilizador con acumulación intracelular preferencial

Caso de Segunda Opinión

▼ Continuación de la página 12

de porfirinas en las células malignas vs no malignas. Después del estímulo con la iluminación con luz azul, las células cancerosas hacen fluorescencia, lo que resulta en una mejor visualización del tumor. La IBE utiliza una tecnología que aumenta la óptica al adelgazar el ancho de banda de la salida de luz a 415 y 540 nm. Una banda de luz estrecha se absorbe fuertemente por la hemoglobina y solo penetra en la superficie del tejido, lo que mejora la detección de los tumores hipervascularizados.

Un meta-análisis reciente evaluó la CLA en 14 estudios aleatorizados y controlados, incluyendo 6 con el viejo agente ácido 5-aminolevulinico y 9 con el agente actual (HAL) incluyendo más de 2.900 pacientes.⁴ La CLA mostró menos recurrencias en 12 meses con HR 0.75 (0.62-0.92). Un meta-análisis aparte encontró que la disminución en el índice de recurrencia aplicado a los tumores primarios y recurrentes y que la CLA mejoran significativamente la detección de carcinoma in situ (CIS) comparada con la LB.⁵

Mientras que la mayoría de los estudios presentaron bajo poder para evaluar la progresión, el meta-análisis reveló un menor índice de progresión en pacientes sometidos a CLA. En lo que respecta a la IBE también existe un meta-análisis que incluye a 6 estudios con 1,084 pacientes, el cual mostró que la resección transuretral con IBE se asoció con mejorías en el riesgo de recurrencias a los 3 meses (RR 0.39, 95% CI 0.26-0.60, $p < 0.0001$), riesgo de recurrencia a 1 año (RR 0.52, 95% CI 0.40-0.67, $p < 0.00001$) y riesgo de recurrencia a 2 años (RR 0.60, 95% CI 0.42-0.85, $p = 0.004$) al compararla con la RTUV con luz blanca.⁶ Con base en la información disponible en las guías de la AUA en el CVNI, “en un paciente con CVNI, el médico debe ofrecer la cistoscopia con luz azul al momento de realizar la RTUV, si esta disponible, para mejorar la detección y disminuir la recurrencia (Recomendación Moderada; Grado B).”³ Además, “en un paciente con CVNI, el médico podría considerar el uso de la IBE para mejorar la detección y disminuir la recurrencia (Recomendación Moderada; Grado C).”³

En nuestro caso, el paciente presentó tumores multifocales de bajo

grado no invasivos. De acuerdo con las nuevas guías de la AUA, esto coloca al paciente en un riesgo intermedio. De acuerdo con las tablas de riesgo del EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) el índice promedio de recurrencia y progresión a 5 años sería de 46% y 6%, respectivamente.⁷ Las guías de la AUA establecen, “en un paciente con riesgo intermedio el médico debe considerar la administración de un curso de inducción de 6 semanas de quimioterapia intravesical o inmunoterapia (Recomendación moderada; Fuerza de evidencia B).”³

Las terapias de mantenimiento también están recomendadas en pacientes con respuesta a la quimioterapia intravesical y la aplicación de bacillus Calmette-Guérin (BCG) durante un año de acuerdo a tolerancia. Un meta-análisis de 39 estudios que evaluaron la terapia intravesical adyuvante vs RTUV sola encontraron que la BCG estaba asociada con una disminución en el riesgo de recurrencia (3 estudios, RR 0.56, 95% CI 0.43-0.71) y progresión (4 estudios, RR 0.39, 95% CI 0.24-0.64).⁸ La mitomicina C, doxorubicina, epirubicina y thiotepa también se asociaron con una disminución en el riesgo de recurrencia y el riesgo de progresión (fuerza de evidencia baja). En 55 estudios que compararon un agente en contra de otro, no se encontraron diferencias entre BCG vs mitomicina C en el riesgo de recurrencia (RR 0.95, 95% CI 0.81-1.11) sin embargo BCG se asoció con una disminución en el riesgo de recurrencia en el subgrupo de estudios con régimen de mantenimiento (RR 0.79, 95% CI 0.71-0.87, fuerza de evidencia baja). Debido a que el riesgo de progresión es bajo para tumores multifocales de bajo grado y Ta, cualquier régimen de mantenimiento es aceptable en este grupo de pacientes.

El segundo caso se enfocó en un paciente sano quien en la resección inicial mostró un tumor T1 de alto grado con CIS concomitante. Las guías de la AUA enfatizan que en un paciente con enfermedad T1, el médico debe realizar una RTUV de repetición del sitio del tumor primario para incluir *muscularis propria* dentro de las siguientes 6 semanas a la RTUV inicial (Recomendación Fuerte, Grado B).

La indicación de hacer una Re-RTUV son; una primera RTUV incompleta, tumores grandes o muy multifocales (mayores a 3 cm),

tumores Ta de alto grado y tumores T1. Una revisión de la literatura demostró que para tumores Ta al momento de la Re-RTUV, el 50% tienen enfermedad residual y el 15% se estadiaron como T1 o mayor. Al momento de la Re-RTUV de tumores T1, el 48% presentaron CVNI persistente y hasta el 30% aumentaron su estadiage con invasión muscular.⁹ También presentaron una mejoría en la sobrevida libre de recurrencia y libre de progresión en paciente con enfermedad T1 que fueron sometidos a una Re-RTUV.¹⁰

Existen otros factores de mal pronóstico que pueden asociarse con el CVNI, como la invasión linfovascular (ILV) y las variantes histológicas. Por lo tanto, las guías recomiendan que “en un paciente de alto riesgo, físicamente apto para cirugía con enfermedad T1 de alto grado persistente en la resección repetida o tumores T1 con CIS asociado, ILV o variantes histológicas, el médico debe considerar ofrecer una cistectomía radical inicial (Recomendación Moderada, Grado C).”³

El paciente en nuestro escenario se sometió a un esquema de inducción y mantenimiento con BCG pero presentó recurrencia a los 9 meses con CIS. Por lo tanto, cumplió los criterios de una enfermedad refractaria a BCG. Las guías establecen que, “el médico no debe prescribir BCG adicional a un paciente quien es intolerante a BCG o ha presentado recurrencia en la RTUV de alto grado, enfermedad no invasora de músculo y/o CIS dentro de los primeros 6 meses de dos cursos de inducción de BCG o una inducción de BCG con mantenimiento (Recomendación Moderada: Grado C).”³

Los pacientes que no responden a BCG tienen índices de respuesta muy baja y un riesgo alto de progresión y metástasis con tres cursos de BCG.^{11,12} Este tipo de pacientes deben ser advertidos de que deben someterse a cistectomía. Sin embargo, las guías establecen que, “en un paciente con CVNI persistente o recurrente, de riesgo intermedio o alto, quien no quiere someterse o no es físicamente apto para una cistectomía después de 2 cursos de BCG, el médico podría recomendarle ingresar a un estudio clínico. El médico podría ofrecer a este paciente quimioterapia intravesical cuando no existan estudios clínicos disponibles.”³

Existen múltiples estudios fase 2 y 3 en curso para el manejo de

pacientes con enfermedad refractaria a BCG.¹³

El CVNI es una enfermedad heterogénea con resultados extremadamente variables de acuerdo a su estadiage y grado al momento de su presentación. Desafortunadamente, los pacientes de alto riesgo pueden progresar de un alto índice de cura a enfermedad metastásica, por lo que las decisiones de mejor óptimo son importantes para prevenir los malos resultados. Las guías de la AUA dan recomendaciones importantes para mejorar el manejo en casos complejos.

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

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer statistics 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; **67**: 7.
2. Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA et al: Bladder cancer. *Lancet* 2016; **388**: 2796.
3. Chang SS, Boorjian SA, Chou R et al: Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016; **196**: 1021.
4. Chou R, Selph S, Buckley DI et al: Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017; **197**: 548.
5. Burger M, Grossman HB, Droller M et al: Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013; **64**: 846.
6. Kang W, Cui Z, Chen Q et al: Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **8**: 23880.
7. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; **49**: 466.
8. Chou R, Selph S, Buckley DI et al: Intravesical therapy for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017; **197**: 1189.
9. Herr HW: Role of repeat resection in non-muscle-invasive bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; **13**: 1041.
10. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U et al: Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2010; **58**: 185.
11. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP et al: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; **137**: 220.
12. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA et al: Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006; **24**: 344.
13. Kamat AM, Colombel M, Sundi D et al: BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. *Nat Rev Urol* 2017; **14**: 244.

Viñeta Clínica

▼ Continuación de la página 9

Parte II

Después de discutir las opciones de tratamiento, elegimos realizar una ureteroscopia izquierda. Esta decisión se tomó con el objeto de detener la toma de prasugrel 5 días antes del procedimiento y continuar con aspirina en el peri-operatorio debido a la historia del stent liberador de fármacos.

El paciente fue tratado con nitrofurantoína 5 días antes de la cirugía y recibió 2 g de cefazolina intravenosa antes del procedimiento. Se utilizó una camisa de acceso ureteral 11/13 Fr x 36 cm y una bomba de irrigación de un movimiento manejada por el operador para la irrigación para facilitar la visualización. Se tuvo cuidado para minimizar la presión durante el procedimiento con el uso intermitente de bombes muy pequeños.

Se empleó litotricia con láser de Holmio/YAG con una potencia de 0.2 J. 50 Hz, pulso largo, para hacer un efecto de pulverización con retroimpulsión mínima del lito, fragmentación de tamaño pequeño y disminuir la quemadura de la fibra. Se “pulverizó” el lito efectivamente y se dejó libre de fragmentos grandes. Se colocó un catéter ureteral después de realizar un pielograma retrógrado al terminar el caso. Se observó reflujo pielolinfático/pielovenoso en la pielografía retrógrada, aparentemente por la sobre-inyección del medio de contraste (fig.2).

En la unidad de recuperación post-anestesia, el paciente inició con disnea, hipoxia y aumento en los requerimientos de oxígeno. Se decidió mantener hospitalizada una noche para su vigilancia. Esa noche presentó hipotensión y fiebre (temperatura máxima 101.2F), requirió bolos de líquido y un curso corto de vasopresores para mantener la presión arterial. Se realizaron cultivos de orina y sangre y se amplió la cobertura antibiótica con piperacilina/tazobactam. Los cultivos no mostraron crecimiento.

La paciente salió de la unidad de cuidados intensivos hasta el 6° día postoperatorio, sin embargo, nuevamente presentó hipoxia con aumento de los requerimientos de oxígeno y se le colocó un

equipo de presión positiva. Se pensó que se trataba de sobrecarga de fluidos y edema pulmonar, por lo que fue manejada con diurético. Subsecuentemente, experimentó fibrilación atrial con respuesta ventricular rápida, la cual fue manejada por el equipo de cardiología y revertida a ritmo sinusal en el 8° día postoperatorio. El catéter ureteral fue retirado en el 10° día postquirúrgico.

Discusión

Durante las últimas 2 décadas la ureteroscopia se ha convertido rápidamente en una de las principales modalidades de tratamiento en nefrolitiasis. Sin embargo, este caso demuestra la morbilidad potencial y el aumento en los costos de la sepsis postoperatoria. Los datos globales indican que la ureteroscopia tiene un índice muy alto de estado libre de lito con pocos resultados adversos. Sin embargo, la fiebre postoperatoria, con incidencia entre 2% y 20%, es la complicación más común con la confirmación de sepsis en aproximadamente el 0.5% de los casos.

Aquellos pacientes de edad avanzada, especialmente con la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, obesidad o enfermedad cardiovascular, son más propensos a experimentar complicaciones.¹⁻³ La historia clínica y el cultivo de orina podrían predecir una posible complicación. La presencia de piuria en el examen urinario, el uso preoperatorio de catéter ureteral y la historia reciente de pielonefritis aguda están asociadas con la sepsis postoperatoria, con el grado de piuria asociada con la severidad de la fiebre postoperatoria.³

Nuestra paciente presentó una gran cantidad de esterasa leucocitaria en el examen urinario 3 semanas antes de la ureteroscopia, cultivo urinario positivo con *E. Coli*, y fue manejada con antibióticos dirigidos de acuerdo con el resultado del cultivo. Quizás los factores adicionales como la persistencia de bacteria dentro del lito o el aumento de la presión de irrigación fueron suficientes para inclinar la balanza hacia el desarrollo de sepsis. La información sugiere que la cantidad de infección, definida por el grado de piuria o eventos

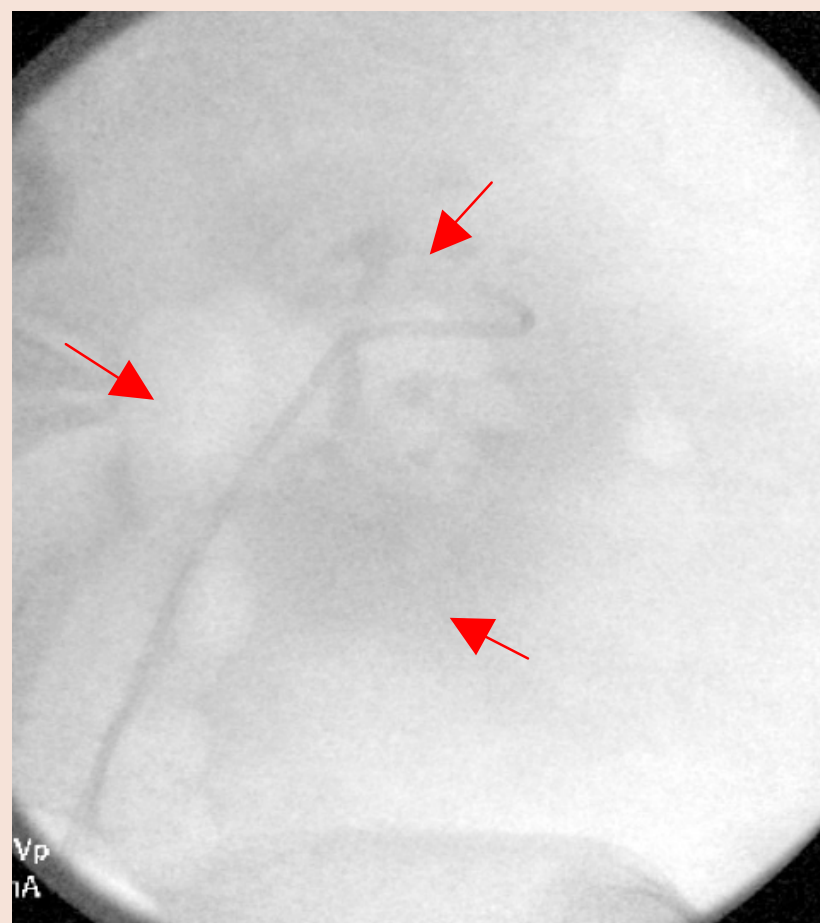


Figura 2. Observe el reflujo pielosinoso y pielovenoso después de terminar el procedimiento.

clínicos que elevan la sospecha de litos infectados, podrían indicarnos que esos pacientes tienen un riesgo relativamente alto de una complicación infecciosa. Sin embargo, el tratamiento apropiado permanece sin ser completamente dilucidado.

Las guías actuales de la AUA recomiendan 24 horas de antibiótico profiláctico para una ureteroscopia, pero no está bien establecido cual es el antibiótico óptimo en algunos subgrupos de pacientes con nefrolitiasis, como aquellos con litos coraliformes y litos infectados.⁴ No sorprende que aquellos con cálculos infectados son más propensos a presentar una complicación infecciosa después de una ureteroscopia.⁵

En estos escenarios, los litos residuales pueden representar un nido de infección y podrían estar asociados con mayores índices de infección persistente o recurrente. Los litos coraliformes completos se relacionan con una mayor cantidad de litos residuales al compararlos con coraliformes incompletos en aquellos pacientes que se someten a una nefrolitotomía percutánea, este parece ser el caso también de la ureteroscopia.⁶ Existe poco en la literatura acerca de la duración de la profilaxis antibiótica en

litos coraliformes, pero un grupo determino que extender la dosis e antibióticos postoperatorios no disminuye las complicaciones infecciosas de la ureteroscopia al compararla con una dosis única de antibiótico profiláctico.⁷

El aumento de la presión intrarrenal se ha relacionado frecuentemente con la fiebre y sepsis posterior a la ureteroscopia. La patogénesis recae en el aumento de la absorción pielovenosa y pielolinfática de líquido que contiene componentes inmunogénicos en el escenario de presiones renales elevadas, un proceso llamado reflujo intrarrenal.

Para mitigar el efecto de la presión alta durante la irrigación o presión intrarrenal, las camisas de acceso ureteral son empleadas comúnmente para aumentar el flujo de salida de la irrigación y disminuir así la presión intrarrenal, mientras que también permiten múltiples entradas hacia el uréter disminuyendo así la frecuencia en la que debe ser vaciada la vejiga.⁸

Los efectos de las bombas manuales y las bombas presurizadas también son consideraciones importantes en las presiones

Viñeta Clínica

▼ Continuación de la página 14

intrarrenal. Las bombas manuales de irrigación están asociadas con presiones intrarrenales mayores que con las bolsas de irrigación presurizadas.⁹ Aunque todos los dispositivos de irrigación pueden crear presiones suficientemente altas para ocasionar reflujo intrarrenal, las bombas manuales son consideradas de alto riesgo de

complicaciones infecciosas, las presiones altas pueden asociarse con aumento en la posibilidad de complicaciones.◆

1. de la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P et al: The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol* 2014; **28**: 131.
2. Daels FP, Gaizauskas A, Rioja J et al: Age-related prevalence of diabetes mellitus, cardiovascular disease and anticoagulation therapy use in a urolithiasis population and their effect on outcomes: the Clinical Research Office of the Endourological So-

ciety Ureteroscopy Global Study. *World J Urol* 2015; **33**: 859.

3. Mitsuzuka K, Nakano O, Takahashi N et al: Identification of factors associated with postoperative febrile urinary tract infection after ureteroscopy for urinary stones. *Urolithiasis* 2016; **44**: 257.
4. Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR et al: Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol* 2008; **179**: 1379.
5. Eswara JR, Sharifabrizi A and Sacco D: Positive stone culture is associated with a higher rate of sepsis after endourological procedures. *Urolithiasis* 2013; **41**: 411.
6. El-Nahas AR, Eraky I, Shokeir AA et al: Factors affecting stone-free rate and complica-

tions of percutaneous nephrolithotomy for treatment of staghorn stone. *Urology* 2012; **79**: 1236.

7. Chew BH, Flannigan R, Kurtz M et al: A single dose of intraoperative antibiotics is sufficient to prevent urinary tract infection during ureteroscopy. *J Endourol* 2016; **30**: 63.
8. Auge BK, Pietrow PK, Lallas CD et al: Ureteral access sheath provides protection against elevated renal pressures during routine flexible ureteroscopic stone manipulation. *J Endourol* 2004; **18**: 33.
9. Blew BD, Dagnone AJ, Pace KT et al: Comparison of Peditrol irrigation device and common methods of irrigation. *J Endourol* 2005; **19**: 562.

PUNTO/Contrapunto

Terapia Adyuvante para el Cáncer Renal de Alto Riesgo

A favor



Christopher G. Wood, MD, FACS
Houston, Texas

El elusivo santo grail de la investigación clínica para pacientes con carcinoma de células renales (CCR) localmente avanzado sigue siendo el desarrollo de una terapia adyuvante eficaz que mejore la supervivencia y la tasa libre de progresión con la mínima toxicidad.

El campo de la investigación en la terapia adyuvante esta repleto de agentes prometedores como una variedad de inmunoterapia, vacunas y quimioterapéuticos que han fallado en demostrar el beneficio para el paciente. Irónicamente, en varios estudios donde se utilizan estos agentes como terapia adyuvante en los pacientes tienen un peor resultado. Con la introducción de agentes dirigidos a pacientes con CCR avanzado, parecía lógico utilizarlos como adyuvantes, dada su prometedora actividad en el contexto metastásico.

Como se resume en la tabla, múltiples estudios fueron diseñados y conducidos para determinar la actividad de estos agentes posterior a una nefrectomía curativa.¹ Esto incluye el estudio *ARISER* (Adjuvant Rencares Immunotherapy Phase 3 Trial to Study Efficacy in Nonmetastatic RCC), donde se comparó el anticuerpo G250

girentuximab vs placebo, el estudio *PROTECT* (Pazopanib as an Adjuvant Treatment for Localized Renal Cell Carcinoma), donde se comparó pazopanib vs placebo, el estudio *SORCE* comparando diferentes duraciones de sorafenib vs placebo, el estudio *EVEREST* (Everolimus for Renal Cancer Ensuing Surgical Therapy) que comparó everolimus vs placebo, y el estudio *ATLAS* (Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients) comparando axitinib vs placebo. Desafortunadamente, el estudio *ARISER* y el *PROTECT* fallaron al intentar demostrar algún beneficio con su respectivo agente. Los otros ensayos están en curso y los resultados anticipados estarán en un futuro próximo.

Dos estudios que merecen una discusión futura son el *ASSURE* (Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma) y el *S-TRAC* (Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer). En el estudio *ASSURE* la actividad del sorafenib o sunitinib fue comparada con placebo.² La toxicidad fue significativa por lo que varios pacientes requirieron una disminución de la dosis o suspender la terapia. En el estudio se incluyeron histologías de células claras y no claras. Al final del día, el ensayo falló a demostrar el beneficio de cualquier agente con respecto a la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global comparado con placebo.

En contraste, el estudio *S-TRAC* comparó sunitinib vs placebo en

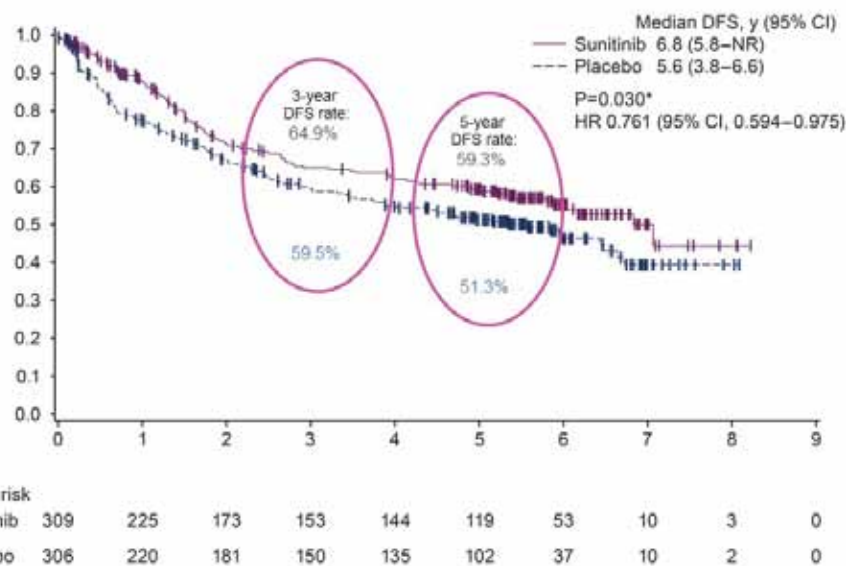


Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad en una revisión independiente central ciega.

pacientes con carcinoma renal células claras de muy alto riesgo.³ Los problemas de toxicidad fueron similares, pero hubo menos disminución de las dosis y más pacientes completaron la terapia. Además, este estudio centralizó la revisión radiográfica independiente de todas las imágenes, a diferencia del estudio *ASSURE*. Al final los investigadores demostraron aumento de más de un año en la supervivencia libre de progresión para los pacientes que recibieron sunitinib. Desafortunadamente, hasta la fecha no se han demostrado beneficios en la supervivencia.

Es preocupante que no se demostró ningún beneficio en la supervivencia a pesar del beneficio en la supervivencia libre de progresión observada con sunitinib. Sin embargo, existen varias explicaciones posibles. Los investigadores sostienen que la información de la supervivencia no ha madurado aún y algún beneficio puede ser observado con seguimiento adicional. Aunque esto puede ser cierto, es posible que ese

beneficio en la supervivencia nunca se pueda lograr debido al impacto de varios agentes disponibles para tratar pacientes con metástasis que prolongan su supervivencia.

Podría decirse, que es preferible un año de toxicidad en el escenario de la adyuvancia que una vida de toxicidad en el escenario de las metástasis. Los críticos argumentan que el sunitinib sólo retrasa la progresión inevitable del tumor por un año suprimiendo la angiogénesis del mismo. Sin embargo, si esto fuera cierto, se esperaría el resurgimiento de las curvas de supervivencia libre de progresión lo cual no ocurre como se observa en la figura 1. El beneficio se mantiene indefinido. Por lo tanto, los riesgos y los beneficios potenciales de la terapia con sunitinib adyuvante debe ser discutida con los pacientes jóvenes, saludables, altamente motivados con un alto riesgo de recidiva.

Mientras *Pfizer* solicita la aprobación de la FDA (Food and

Punto/ Contrapunto

▼ Continuación de la página 15

Drug Administration) para el sunitinib como terapia adyuvante, no queda ningún agente adyuvante eficaz para el tratamiento de CCR localmente avanzado en el 2017, por lo tanto, el campo debe avanzar. Como se resume en la tabla, los ensayos en curso se enfocan en el rol de los nuevos inhibidores de punto de control en el escenario de la adyuvancia.

El estudio *IMmotion010* compara atezolizumab vs placebo en la adyuvancia, mientras que el estudio *PROSPER RCC* (Perioperative Nivolumab vs Observation in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma Undergoing Nephrectomy) compara una terapia sándwich con nivolumab (neoadyuvante seguida de adyuvante) a la observación. Estos estudios están reclutando pacientes actualmente y el campo espera con impaciencia su lectura.

Al final, la investigación necesita enfocarse en el desarrollo de nuevas terapias adyuvantes que sean eficaces y mínimamente tóxicas. Una lección que se ha aprendido de los estudios recientes es que en la era de las terapias dirigidas la toxicidad no esta bien tolerada en la adyuvancia y la tolerancia puede estar relacionada con la autopercepción del riesgo de recurrencia. Las terapias futuras deben demostrar su eficacia manteniendo una buena calidad de vida.

Contra



Lauren Harshman, MD
Boston, Massachusetts

Durante décadas, los urólogos y los oncólogos médicos se han esforzado por identificar una terapia sistémica que aumente las tasas de curación en el CCR no metastásico en comparación con la cirugía sola. Múltiples estudio randomizados controlados se han llevado a cabo, probando una variedad de agentes como las citoquinas de generación anterior y las quimioterapias así como las últimas terapias dirigidas contra el eje del factor inducible por hipoxia.⁴ Todos excepto uno han reportado resultados primarios negativos.

La excepción fue el estudio S-TRAC, un ensayo controlado con placebo que investigó si añadir un año de sunitinib adyuvante a la nefrectomía aumentaría la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CCR de células claras de alto riesgo.³ El bloqueo adicional del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) produjo una mejora mayor de un año en la supervivencia libre de enfermedad comparada con la cirugía sola (HR 0.76, p=0.03) pero aún no se ha observado ningún beneficio en la supervivencia global (HR ~1).

El entusiasmo por este primer estudio con resultados positivos se ve atenuado por los resultados negativos del estudio anterior más amplio, el ASSURE (EA2805), que también examinó un año de adyuvancia con sunitinib vs sorafenib vs doble placebo, y los resultados más recientes del estudio PROTECT de adyuvancia con pazopanib vs placebo.^{2,5} Las explicaciones de esta amplia diferencia en los resultados en los 2 estudios con sunitinib incluyen que en el estudio ASSURE se incluyeron estadios inferiores, bajo riesgo y carcinoma células no claras; la evaluación de la respuesta del investigador; y dosis iniciales más bajas y mayores reducciones de la dosis. Sin embargo, los análisis de los *post hoc* realizados por los investigadores del estudio ASSURE no revelaron diferencia en la supervivencia libre de enfermedad ni a los resultados globales de supervivencia cuando el análisis estuvo limitado a los de alto riesgo, cohortes de celular claras o cuando se basa en la exposición a la dosis.⁶

El estudio PROTECT remarcó que la dosificación esta relacionada con la eficacia, pero a expensas de toxicidad. Reportado antes de la reunión anual de la AUA, PROTECT demostraba que una dosis completa

Tabla. Estudios de terapia adyuvante para CCR.

Clinical Trial	Study Intervention	Duration (years)	N	Clear Cell	Patient Population	Primary Endpoint	Time	Stratification during Study	Imaging	NCT Identifier
ASSURE	Sunitinibvs. sorafenibvs. placebo	1	1943	Or nccRCC	pT3b (G3-4), pT2-4, pN+	DFS	Apr 2006- Sep 2010	Histology, Surgery, ECOG PS, Risk	q4.5mo x 1 yr, then q6mo x 2 yr, then q12mo	NCT00326898
S-TRAC	Sunitinibvs. placebo	1	615	Only	pT3-4, pN+	DFS	Jul 2007- Nov 2013	UISS Risk, ECOG PS, Country of residence	q3mo x 3 yr, then q6mo	NCT00375674
ARISER	Girentuximabvs. placebo	0.5	864	Only	pT3b-2 (G3-4), pT3-4, pN+	DFS + OS	Jun 2004- Apr 2013	UISS Risk, Region of the world	q3mo x 2 yr, then q6mo x 2 yr, then q12mo	NCT00087032
PROTECT	Pazopanibvs. placebo	1	1340	Only	pT2 (G3-4), pT3-4, pN+	DFS	Nov 2010- Oct 2015	Surgery, Risk	q6mo x 1 yr, then q6mo x 4 yr, then q12mo	NCT01285962
EVEREST	Everolimusvs. placebo	1	1546	Or nccRCC	pT3b (G3-4), pT2-4, pN+	DFS	Apr 2011- Oct 2021	Histology, ECOG PS, Risk	q4mo x 1 yr, then q6mo x 2 yr, then q12mo	NCT01130349
SORCE	Sorafenib (1 vs 3 yr) vs. placebo	1	1456	Or nccRCC	Intermediate- or high-risk RCC (Leibovich score, 3-11)	DFS	Jun 2007- Aug 2012	Yes (factors N/A)	q6mo x 3 yr	NCT00492258
ATLAS	Axitinibvs. placebo	3	700	Only	pT2-4, pN+	DFS	Apr 2012- Jun 2017	N/A	N/A	NCT01599754
IMmotion 010	Atezolizumabvs. placebo	1	664	Or sarcomatoid (dedifferentiation)	pT2 (G3-4), pT3a (G4), pT3b-4, pN+, NED after mets surgery	DFS	Jan 2017- Jun 2024	Risk, Region of the world, PD-L1 IHC	q3mo x 3 yr, then q6mo	NCT03024996
PROSPER	Nivolumab (neoadj+adj) vs. observation	0.8	766	Or nccRCC	cT2-4, cN+	RFS	Feb 2017- July 2022	Histology, cT, cN	q4.5mo twice, then q6mo x 1 yr, then q12mo	NCT03055013

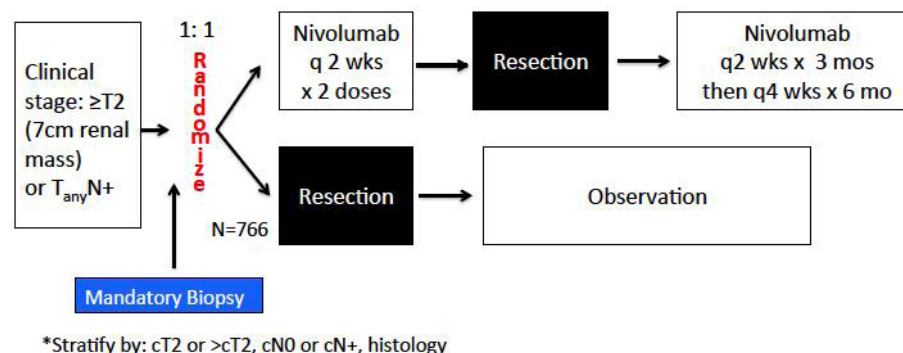


Figura 2. Esquema del estudio PROSPER RCC. Estudio fase III randomizado compara nivolumab perioperatorio vs la observación en pacientes con carcinoma de células renales localizado a los que se les realizara nefrectomía.

de pazopanib de 800mg no era bien tolerada.⁵ Por lo tanto, la dosis inicial y la variable principal se modificaron a mediados del ensayo para centrarse en la dosis diaria de 600 mg, que en última instancia no aumento la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global.⁵

Sin embargo, parecía haber una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad en el subconjunto de 800 mg (HR 0.69, 95% CI 0.52-0.94). Tomando juntos, los 3 estudios destacan el potencial de toxicidad o la intolerancia al bloqueo adyuvante del receptor VEGF, con un porcentaje de abandono del tratamiento relacionado con el fármaco del 28% al 44%. Entender los puntos clínicamente significativos para los pacientes debe ayudarnos a priorizar cómo implementar los resultados contradictorios de estos estudios con inhibidores de la tirosinquinasa como terapia adyuvante. Los pacientes varían significativamente en términos de un índice aceptable de toxicidad-beneficio. Para algunos, retrasar la recurrencia es bastante significativo como para aceptar una potencial disminución en la calidad de vida durante un año, mientras otros sólo lo harán con la prueba de que la terapia adyuvante puede aumentar la supervivencia o aumentar las curaciones (algunas veces eso es

raro cuando la enfermedad se hace radiológicamente evidente).

Una comisión de pacientes y proveedores ha realizado recomendaciones contra el uso de sunitinib en la adyuvancia.⁷ Sus resultados destacan que varios pacientes y clínicos no sólo requieren una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad sino también una mejora en la supervivencia global y una tasa mayor de beneficio-daño.

Mientras esperamos que los datos del estudio S-TRAC maduren, la aprobación de la FDA con respecto a la terapia adyuvante con Sunitinib y los resultados de al menos 3 estudios dirigidos a la terapia adyuvante,⁸ los pacientes deben ser informados de los estudios de inmunoterapia perioperatoria en curso que evalúan el bloqueo de la vía PD-1.

El objetivo de estos estudios es capitalizar los recientes avances del bloqueo de la vía PD-1 en el CCR con nivolumab.⁹ En general, están utilizando lo establecido, enfoque estrictamente adyuvante a la cirugía seguida de terapia sistémica y controles con placebo. Incluyen el *IMmotion010*, esta evaluando 1 año de terapia adyuvante con atezolizumab bloqueando el

▼ Continúa en la página 17

Discusión Crítica

▼ Continuación de la página 16

PD-L1 (NCT03024996), Y el KEYNOTE-564, el que esta probando 1 año de terapia adyuvante con pembrolizumab (NCT03142334).

Un tercer estudio, CheckMate 914, es el primero conocido que evalúa si la focalización de 2 puntos de control inmunológico con nivolumab más ipilimumab mejorará los resultados incluyendo la tasa supervivencia global (NCT03138512). Tomando una dirección única el estudio PROSPER RCC (EA8143) se ha esforzado por incrementar la curación mediante el establecimiento de un abordaje multifacético cebando el sistema inmune con 2 dosis de bloqueador de PD-1 antes de la nefrectomía, seguido de 9 meses de terapia adyuvante con nivolumab (fig. 2).¹⁰

La estimulación de sistema inmune antes de la nefrectomía puede permitir la inducción de una respuesta celular más robusta que con el bloqueo adyuvante por si solo.¹¹ Esta estrategia tiene sentido cuando se considera que el mecanismo detrás de la eficacia del bloqueo de PD-1 depende del antígeno tumoral y la nefrectomía removerá efectivamente la mayoría del objetivo (fig. 3).

Los resultados controversiales

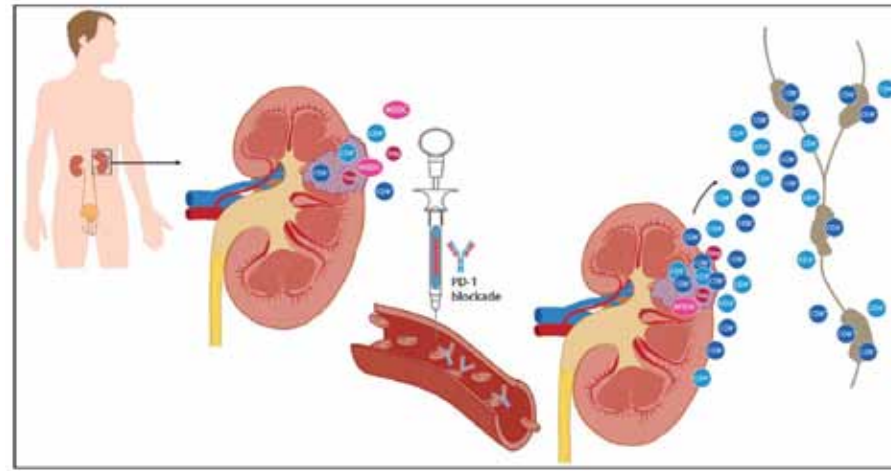


Figure 3. Fundamento para estimular el sistema inmunológico antes de la nefrectomía con el bloqueo de la vía PD-1. La estimulación de la respuesta inmune en el tumor primario de riñón y en el microambiente del tumor con bloqueo de la vía PD-1 antes de la extirpación del tumor primario. Las células T activadas pueden dirigirse a sitios distantes, reconocer y eliminar micro-metástasis. La transformación en células de memoria puede tener un impacto duradero. Reimpreso con permiso.¹⁰

en los últimos años con respecto al bloqueo adyuvante de la vía VEGF requerirá un cuidadoso análisis y discusiones informadas con nuestros pacientes valorando sus diferentes opciones de vigilancia, sunitinib adyuvante o los ensayos de inmunoterapia perioperatoria. La integración cuidadosa de los objetivos generales del paciente con respeto a su tolerancia sobre el impacto en la calidad de vida para el grado esperado del beneficio es crítico.

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

1. Lenis AT, Donin NM, Johnson DC et al: Adjuvant therapy for high-risk localized kidney cancer—emerging evidence and future clinical trials. *J Urol* 2017; doi: 10.1016/j.juro.2017.04.092.
2. Haas NB, Manola J, Uzzo RG et al: Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; **387**: 2008.
3. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS et al: Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2246.
4. Harshman LC, Xie W, Moreira RB et al: Evaluation of disease-free survival as an intermediate metric for overall survival in localized renal cell carcinoma: a trial-level meta-analysis. *J Clin Oncol, suppl.*, 2017; **35**: abstract

4585.

5. Motzer RJ, Haas N, Donskov F et al: Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT). *J Clin Oncol, suppl.*, 2017; **35**: abstract 4507.
6. Haas NB, Manola J, Dutcher JP et al: Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017; doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0076.
7. Bex A, Albiges L, Ljungberg B et al: Updated European Association of Urology guidelines regarding adjuvant therapy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017; **71**: 719.
8. Pal SK and Haas NB: Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: past, present, and future. *Oncologist* 2014; **19**: 851.
9. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al: Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1803.
10. Harshman LC, Drake CG, Haas NB et al: Transforming the perioperative treatment paradigm in non-metastatic RCC—a possible path forward. *Kidney Cancer* 2017; **1**: 31.
11. Liu J, Blake SJ, Yong MC et al: Improved efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discov* 2016; **6**: 1382.

*Participante en el estudio PROSPER RCC (EA8143)

† Intereses financieros y/o relación con Bayer, Genetech, Pfizer, Medivation/Astellas, Kew Group, Theragene, Corvus, Merck, Sotio, Bristol-Myers Squibb, Takeda, Dendreon/Valient, Janssen and Physicians's Education Resource.