



EDITORIAL



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

Al inicio de este año 2019, la Junta Directiva de la Confederación Americana de Urología (CAU) quiere refrendar el propósito de mejorar la oferta de programas educativos de calidad para sus miembros, que les permitan mejorar su desarrollo profesional. Un objetivo prioritario para la CAU es proporcionar a sus afiliados las mejores opciones de educación a través de programas presenciales y en línea.

Dentro de estos programas presenciales, como parte de los convenios de colaboración existentes entre la CAU y las principales organizaciones urológicas internacionales, la Asociación

Europea de Urología (EAU) presentara nuevamente durante el congreso anual de la EAU a celebrarse en la ciudad de Barcelona, España, la sesión conjunta EAU/CAU. Esta sesión se llevará a cabo el viernes 15 de Marzo con un muy interesante programa en donde participaran conferencistas elegidos por la EAU y conferencista representantes de la CAU, cubriendo los principales tópicos de actualidad en diagnóstico y manejo del cáncer de próstata, cáncer superficial de vejiga, trasplante renal robotito, manejo del pene oculto, enucleación de próstata, manejo de litiasis renal y evaluación de los síntomas urinarios bajos en la mujer. Este el programa ha sido coordinado por la CAU en forma conjunta con el Dr. Chris Chapel, Secretario General de la EAU. El programa completo de esta sesión lo podrán consultar en www.eau19.uroweb.org o en www.caunet.org.

Como parte de los nuevos

convenios de colaboración entre la CAU y la Asociación Americana de Urología (AUA), este año 2018 estas dos organizaciones iniciamos un nuevo proyecto de actividades educativas continuadas con Cursos Instruccionales y Talleres de Endourología. El programa del curso ha sido diseñado para ser desarrollado en un día completo de actividades consistentes en conferencias de actualidad, discusión de videos, discusión de casos clínicos, interacción con los participantes y un innovador taller en donde los asistentes tendrán la oportunidad de actualizar sus conocimientos acerca de las novedades tecnológicas tanto de instrumental como de dispositivos para llevar a cabo las diferentes técnicas quirúrgicas. El formato de los cursos incluye la participación de dos profesores representantes de AUA, 2 profesores representantes de CAU y dos profesores representantes de los países sedes. En el inicio de

este proyecto, en el 2018 el curso se presento como curso pre-congreso de los congresos de las Sociedad Colombiana de Urología y de la Sociedad Chilena de Urología. En este año 2019, este curso se presentará en el mes de Febrero en la ciudad de México con la Sociedad Mexicana y el Colegio Mexicano de Urología, en el mes de Marzo con la Sociedad Brasileña de Urología, y nuestra intención es presentar este curso en otros 4 países mas en conjunto con el mismo numero de Sociedades Nacionales durante este año . En futuros números de esta edición seguiré informando de este y otros proyectos educativos conjuntos entre la CAU y la AUA.

Finalmente, aprovecho esta oportunidad para desearles a todos un muy feliz año 2018 pleno de salud, bendiciones y éxitos personales y profesionales para Ustedes y sus familias. ♦

Es Mejor La Resección Transuretral Bipolar de Tumor de Vejiga?



Jane T. Kurtzman, MD



Christopher B. Anderson, MD, MPH

New York, New York

Desde la introducción de la fulguración endoscópica por Edwin Beer en 1910 y el resectoscopio por Maximilian Stern en 1924, la resección transuretral de tumor vesical (RTUV) ha sido el pilar en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de vejiga. Los objetivos de la RTUV son; obtener información para estadificar de forma precisa la

enfermedad, resecar completamente todas las áreas anormales cuando sea seguro y factible, y evaluar la integridad vesical después de que se realizó la resección.

La resección monopolar ha sido el estándar de oro para realizar la RTUV durante casi un siglo, en el sistema monopolar la energía fluye desde el asa de resección (el electrodo activo) a través del cuerpo del paciente hacia el parche diatérmico colocado en la piel (el electrodo de retorno). Se requiere una solución de irrigación no-conductora, libre de electrolitos, como la glicina. El asa convierte la energía eléctrica en calor, la cual diseca y coagula los tejidos a una temperatura tan alta como 400 grados C.

La tecnología endoscópica bipolar se desarrolló en los años 80s

y fue utilizada inicialmente para los procedimientos de vaciamiento vesical. La tecnología bipolar incluye a los electrodos activo y de retorno en el asa de resección, de esta manera excluye al paciente del circuito eléctrico. La energía es conducida desde el asa al líquido de irrigación, el cual ocasiona evaporación del agua y la formación de una nube de plasma alrededor del electrodo, de esta manera permitiendo la resección del tejido. La RTUV requiere menor voltaje, reseca el tejido con menor temperatura y funciona en irrigación salina.

El sistema bipolar tiene varias ventajas al compararlo con el sistema monopolar. La energía bipolar elimina el riesgo de síndrome de resección transuretral (SRT), el cual se caracteriza por hiponatremia y sobrecarga de volumen secundarias a la absorción de líquido de irrigación

AUA NEWS
THE OFFICIAL NEWSMAGAZINE OF THE AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION | SPANISH EDITION
AND CONFEDERACIÓN AMERICANA DE UROLOGÍA

VOLUME 12 | ISSUE 1
SPANISH EDITION

Editor, Spanish Edition
Jorge Gutierrez-Aceves, MD
Winston-Salem, North Carolina, USA

Associate Editors, Spanish Edition
Oscar Negrete-Pulido, MD
Leon, Mexico

Miguel Villalobos-Gollas, MD
Merida, Mexico

Es la RTUV Bipolar Mejor?

▼ Continuación de la página 1

hipo-osmolar. Aunque el SRT ocurre en menos del 2% de las RTUV monopolar, es eliminado con la RTUV bipolar con el uso de solución salina para la irrigación. Además, excluyendo al paciente del circuito eléctrico, la RTUV bipolar puede ser utilizada de forma segura en pacientes embarazadas o en pacientes con marcapasos que no pueden ser desactivados. También elimina el bajo riesgo de quemaduras de piel producidas por el parche que es la toma de tierra.

Varios pequeños estudios aleatorizados y controlados han buscado determinar si la RTUV bipolar otorga beneficios adicionales al compararlo con la RTUV monopolar.¹⁻⁵ Estos estudios evaluaron las diferencias en la calidad del tejido para histopatología, la muestra de músculo y las complicaciones quirúrgicas, así como el estímulo del nervio obturador, perforación vesical y sangrado.

El estímulo del nervio obturador (tirón del obturador) ocasiona una aducción del muslo y por consiguiente el riesgo de perforación vesical. La RTUV bipolar podría limitar la estimulación del nervio obturador debido a que funciona con

menor voltaje y la corriente eléctrica no pasa a través del paciente. De hecho, algunos han descrito menos perforaciones vesicales con la energía bipolar, posiblemente debido al menor reflejo del obturador.⁵

Sin embargo, varios estudios aleatorizados y controlados en los que se compara el latigazo del obturador entre la RTUV monopolar y bipolar, fallaron para validar estos hallazgos. Uno de los estudios detectó un menor índice de estímulo del obturador con el sistema bipolar (17% vs 38%)⁴ mientras que otro detectó mayor índice de estímulo del obturador con la resección bipolar (25% vs 14%),² aunque ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. La falta de estandarización en la definición del estímulo del obturador, tipo de anestesia utilizada y las características del poder o energía de la resección hace que la interpretación de estos estudios sea más complicada.

La tecnología bipolar posee la ventaja teórica de mejorar la hemostasia debido a que tiene la propiedad de cortar y sellar el tejido, así como también presentar mayor penetración en el tejido con el asa bipolar. La RTUV bipolar ha demostrado disminuir la necesidad de irrigación vesical postoperatoria y disminuir la estancia hospitalaria, así como el tiempo de cateterismo

vesical, posiblemente debido a una mejor hemostasia.^{3,5} Sin embargo, no se encontró una diferencia clínicamente significativa en la retención de coágulos postoperatoria, cambio en las cifras de hemoglobina o la necesidad de transfusión entre la RTUV monopolar y bipolar.⁵

La RTUV monopolar requiere altas temperaturas para resecar el tejido, lo cual tiene el potencial de crear artefactos térmicos en el tejido y dificultar la interpretación histopatológica. Varios estudios no han podido demostrar una diferencia entre las muestras obtenidas con sistema monopolar versus bipolar en cuanto a artefactos térmicos.^{1,3} Otros han observado mayores índices de artefacto térmico con la resección monopolar, pero existen hallazgos en conflicto, como el hecho de que si esto pueda impactar en la habilidad para hacer el diagnóstico histopatológico.^{2,5} No parece haber una diferencia significativa en la habilidad para muestrear el detrusor o para resecar el tumor completamente entre los dos sistemas.^{1,3,5}

Dados estos hallazgos, podemos concluir que la RTUV bipolar es mejor? Elimina el índice de complicaciones del SRT, pero existe menos certeza en cuanto a si mejora la habilidad de resecar y analizar el tejido vesical o si tiene menos complicaciones comparado

con la RTUV monopolar. Creemos que la tecnología bipolar es una herramienta valiosa que puede mejorar la eficiencia de la RTUV, especialmente cuando se resecan tumores de gran tamaño, debido a que los fragmentos de tejido que se adhieren al asa bipolar, se pueden remover fácilmente sin la necesidad de desarmar el resectoscopio. Aunque la RTUV bipolar esta ganando popularidad, no es claramente superior o no ha suplantado a la tecnología monopolar. ♦

1. Bolat D, Gunlusoy B, Aydogdu O et al: Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors in patients with coronary artery disease: a prospective, randomized, controlled study. *Int Braz J Urol* 2018; **44**: 717.
2. Murugavaithianathan P, Devana SK, Mavuduru R et al: Bipolar transurethral resection of bladder tumor provides better tissue for histopathology but has no superior efficacy and safety: a randomized controlled trial. *J Endourol* 2018; doi: 10.1089/end.2017.0328.
3. Teoh JY, Chan ES, Yip SY et al: Comparison of detrusor muscle sampling rate in monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumor: a randomized trial. *Ann Surg Oncol* 2017; **24**: 1428.
4. Gramann T, Schwab C, Zumstein V et al: Transurethral resection of bladder cancer on the lateral bladder wall without obturator nerve block: extent of adductor spasms using the monopolar versus bipolar technique—a prospective randomised study. *World J Urol* 2018; **36**: 1085.
5. Zainfeld D and Daneshmand S: Transurethral resection of bladder tumors: improving quality through new techniques and technologies. *Curr Urol Rep* 2017; **18**: 34.

Terapia Local para el Cáncer de Próstata Metastásico de novo – Quién, Porqué y Cuándo?



Chad A. Reichard, MD



Brian F. Chapin, MD

Houston, Texas

Quién?

Hasta hace poco, la fuerza de la información bibliográfica disponible era tal que nosotros no recomendaríamos la administración de terapia local (cirugía o radiación) en el escenario de un cáncer de próstata metastásico *de Novo*, a menos que se enrolaran en un estudio clínico o se sometieran a tratamiento paliativo por síntomas

locales refractarios. Existe una gran discrepancia entre la preponderancia de los datos retrospectivos que muestran el beneficio potencial de la terapia local en la enfermedad metastásica y la evidencia nivel I derivada del reporte del primer estudio aleatorizado (HORRAD), el cual fue negativo para obtener un beneficio en la supervivencia general (SG) en los pacientes aleatorizados a radiación para el tumor primario además del bloqueo androgénico total (BAT).¹

Debido a la variabilidad en el efecto del tratamiento en pacientes con menos de 5 metástasis no fue estadísticamente significativa (HR 0.68, 0.42-1.10), se generó una hipótesis que provocó una señal que amerita atención. Aprovechando este impulso, se reportó recientemente el brazo H del estudio STAMPEDE.² Nuevamente, en general el estudio mostró que no hay beneficio en la SG

de la radioterapia (RT) definitiva en pacientes no seleccionados, pero al analizar un subgrupo de pacientes con enfermedad de bajo volumen, se demostró una mejoría absoluta de un 8% en promedio en la supervivencia a 3 años (HR 0.69, p=0.007).

Es pertinente hacer algunas observaciones a la interpretación de estos datos. El volumen de enfermedad (cuando fue disponible) fue asignado de forma retrospectiva. Al momento en que fueron presentados los datos, relativamente pocos eventos en el grupo de bajo volumen (26 muertes) separaron al control de los grupos de radiación. Las muertes ocurrieron dentro de un periodo relativamente corto de tiempo desde el diagnóstico, lo que sugiere una biología más agresiva de lo que podríamos esperar de la población con enfermedad de bajo volumen.

Además, solo el 18% de los pacientes recibieron docetaxel (15% de los del grupo de bajo volumen) y ninguno de los pacientes recibieron abiraterona de forma inicial. Se desconoce si el uso temprano de este tipo de medicamentos podría haber impactado en los resultados.

También, no hubo diferencia en la progresión local sintomática entre los brazos de tratamiento (42% vs 44%). Este hallazgo esta en contra de nuestras expectativas, debido a que el mecanismo propuesto del beneficio del tratamiento definitivo del tumor primario es la prevención de la progresión de los síntomas locales, ya que se asocia frecuentemente con una morbilidad significativa y podría impactar en la habilidad de administrar terapias sistémicas adicionales.

Por lo tanto, aunque provocativo y con el fundamentado en el concepto de que la terapia local podría tener un papel en la estrategia terapéutica para los hombres con cáncer de próstata metastásico *de Novo*, la información adicional que se obtendrá de los estudios en curso de la terapia local como el PEACE-1, TRoMbone, g-RAMPP, MDACC/BST y el SWOG 1802, es necesaria para entender mejor su papel antes de adoptarlo como estándar de manejo para todos los pacientes (ver apéndice). Esto es particularmente

▼ Continúa en la página 3

Terapia Local para el Cáncer de Próstata Metastásico de novo

▼ Continuación de la página 2

importante en una era en la que se están utilizando terapias más efectivas de manera temprana en el curso de la enfermedad y más ampliamente en la población. Estos tratamientos sistémicos mejorados podrían atenuar el efecto o posiblemente expandir la cohorte de pacientes que creemos que pueden beneficiarse de la terapia local.

Mientras que la radiación tiene una asociación con el beneficio en la SG, aún no existe información prospectiva que apoye a la resección quirúrgica de tumores primarios de próstata en los casos M1. Los especímenes quirúrgicos proveen una oportunidad significativa para entender la respuesta del tumor y los mecanismos de resistencia y, por lo tanto, los estudios de terapia local que incluyen la resección quirúrgica y sus correlaciones, son ahora más importantes que nunca en el contexto de estas nuevas publicaciones.

Porqué?

Las razones de porque un paciente es un posible candidato a una prostatectomía o radiación en el escenario de una enfermedad metastásica son dos principalmente, 1) para lograr un beneficio en la sobrevida general y 2) para evitar los síntomas locales. Incluso si los futuros resultados de los estudios fallan en demostrar un beneficio en la SG, el hecho de mejorar los síntomas locales y su progresión con el tratamiento local podría ser una razón única y válida para considerar la terapia local (como en el estudio STAMPEDE, donde el 43% de los pacientes presentaron progresión local sintomática).

Los razonamientos para probar estas hipótesis de manera prospectiva están enumerados en detalle en la literatura. La traducción de dichos razonamientos a algo factible, práctico y efectivo en estudios clínicos y responder a estas preguntas, representan un proceso complejo. El diseño y los criterios de inclusión de los estudios HORRAD y STAMPEDE son informativos en este respecto.

En el estudio HORRAD no hubo estratificación y, por lo tanto, no hubo distinción entre los pacientes que respondieron a BAT y aquellos que no lo hicieron. Los pacientes en general presentaron enfermedad de alto volumen con mediana de 142 ng/

ml de antígeno prostático específico, el 25% presentaron enfermedad en etapa cT4.¹ Además, la dosis de radiación que recibieron fue baja de acuerdo con los estándares actuales. En el estudio STAMPEDE, aunque el 58% de los pacientes presentaron una “alta” carga metastásica, sólo el 18% recibieron docetaxel y ninguno recibió abiraterona.²

Ninguno de estos estudios requirió un tiempo de entrada con terapia sistémica para estratificar a los pacientes mediante la respuesta del antígeno prostático específico, un indicador pronóstico conocido, o para excluir pacientes con resistencia temprana a la castración. El diseño del estudio SWOG S1802 incluye estos dos temas mediante un filtro biológico con un tiempo de inducción de 22 a 28 semanas de terapia sistémica antes de la terapia local. Dos de los 4 brazos del estudio PEACE-1 evaluarán la adición de abiraterona con o sin la radiación local al BAT + docetaxel.

A diferencia del HORRAD, pero similar al STAMPEDE, PEACE-1 y SWOG 1802, permiten cambios potenciales en el tratamiento de elección de la terapia sistémica sobre el tiempo de acumulación (cualquier terapia aprobada por la NCCN. (*National Comprehensive Cancer Network* ®)) con lo que cualquier dilución del efecto del tamaño mediante los avances imprevistos en la terapia sistémica deberían ser mitigados.

Cuándo?

La prueba de adición de la terapia

focal de forma inicial para evaluar el beneficio en la sobrevida ha sido utilizada en todos los estudios realizados hasta este momento. Sin embargo, con los resultados iniciales de estos estudios aleatorizados, parece que demostrar el beneficio de la terapia local inicial con BAT sola en pacientes con enfermedad metastásica de alto volumen podría resultar difícil. Por lo tanto, hacer una consideración especial al tiempo en la selección de pacientes para la terapia local podría ser algo garantizado en estos casos.

Para evitar la morbilidad potencial en pacientes que podrían de otra manera no tener síntomas locales o ganar sobrevida libre de progresión (SLP) o ventajas en la SG, la aplicación de terapia temprana en todos los pacientes vs tratamiento tardío en pacientes seleccionados requiere de una evaluación futura. Existen claramente casos de alto volumen con respuestas excepcionales y durables a la terapia sistémica y estos podrían ser un subconjunto biológico que tiene un beneficio adicional de la terapia local. Los datos preliminares sugieren que en pacientes bien seleccionados la terapia local es factible y segura incluso después de varias líneas de terapia sistémica.³ Estos patrones de progresión local podrían convertirse en algo más frecuente en la nueva era de terapias sistémicas contemporáneas donde estamos empezando a ver la emergencia de fenotipos resistentes con secuenciación y exposición a múltiples nuevos agentes.

La compleja interacción entre la biología de la enfermedad, eficacia

de terapias sistémicas y el tiempo de la terapia local serán importantes puntos a considerar cuando se obtengan los resultados de los estudios clínicos en curso. Por ejemplo, el estudio PEACE-1 es un estudio de 4 brazos que evalúa la adición de la radiación definitiva a varias combinaciones de terapias sistémicas múltiples.

Conclusión

Hasta ahora, solo hemos descubierto muy superficialmente el papel que puede tener la terapia local en el cáncer de próstata metastásico. Aunque existe una señal de beneficio con la radioterapia, aún permanecen muchas preguntas sin responder. Tenemos que ser muy cautos con nuestro optimismo y críticos de nuestros datos, y mantener el apoyo en estudios clínicos de terapias y validar nuestros hallazgos. Entonces, es importante seguir comprometidos con los estudios clínicos en curso para la búsqueda de avances de este tipo de conocimientos y esperar pacientemente la expansión de la evidencia Nivel I a las guías clínicas para la toma de decisiones.

Mientras tanto, debemos ser honestos con los pacientes quienes podrían buscar proactivamente estos tratamientos, dando respuestas balanceadas y medidas que reflejan el estado actual de este escenario rápidamente cambiante. Una editorial adicional y un artículo de revisión próximamente ampliará este tema tan oportuno.^{4,5} ♦

▼ Continúa en la página 5

Apéndice: Estudios en curso de terapia local en cáncer de próstata metastásico de novo				
Estudio	Diseño	Resultados Primarios	Permite terapia dirigida a metástasis	Resultados/Fecha de la primera evaluación de resultados esperada
g-RAMPP	Prostatectomía radical (PR)+ BAT vs BAT solo	Sobrevida Ca específica	No	Mayo 2020
HORRAD	RT+BAT vs BAT sola	SG	No	No beneficio en SG
PEACE-1	BAT± docetaxel vs BAT± docetaxel + abiraterona vs BAT± docetaxel + RT vs BAT± docetaxel + abiraterona + RT	SG +SCE	No	2020
STAMPEDE (brazo H)	RT + estándar de manejo vs estándar de manejo solo para enfermedad M1 de recién diagnóstico	SG	No	No SG/beneficio en la sobrevida específica. Beneficio de SG en enfermedad predefinida en punto final de carga metastásica de bajo volumen
MDAAC/BST	RT/PR + la mejor terapia sistémica vs la mejor terapia sistémica sola	SCE	No	Mayo 2019
SWOG 1802	PR/RT + terapia sistémica estándar* vs terapia sistémica estándar sola	SG	si	Abril 2023
TRoMbone	PR+BAT vs BAT sola	Factibilidad	No aplicable	Noviembre 2018

*por la Guías de la NCCN

¿Obtuve el cáncer de vejiga de mi familia?



Heidi A. Hanson, PhD



Brock O'Neil, MD

Salt Lake City, Utah

El factor de riesgo más común identificado en pacientes con cáncer de vejiga es fumar tabaco, lo que representa aproximadamente la mitad de los casos, y muchas familias comparten la exposición a este carcinógeno. Al mismo tiempo, muchos pacientes en quienes el cáncer de vejiga se desarrolla tienen otros miembros de la familia que también fueron tratados para esta enfermedad. Mientras que la evidencia sugiere que hay un vínculo genético en el cáncer de vejiga, burlarse de esta relación de exposiciones ambientales compartidas (por ejemplo, tabaco, productos químicos industriales) sigue siendo un desafío importante.

Además, gran parte de la investigación sobre la genética del cáncer de vejiga examina las mutaciones de la línea germinal (heredables) y las alteraciones somáticas (mutaciones tumorales) en paralelo. Las alteraciones somáticas en el cáncer son una ocurrencia frecuente y el cáncer de vejiga tiene una de las tasas de mutación más altas. Mientras que la identificación de mutaciones genéticas específicas para el cáncer de vejiga sigue siendo difícil de lograr, la investigación indica que los factores heredables tienen un papel en el desarrollo de la enfermedad.

Un síndrome genético con un riesgo creciente del carcinoma urotelial es síndrome de Lynch. Este síndrome multitumoral se caracteriza por un mayor riesgo de varios cánceres, con los mayores riesgos para cáncer colorrectal y endometrial. Sin embargo, los riesgos del tracto superior (5,9%) y del cáncer urotelial vesical (12,3%) a los 70 años se incrementan en portadores de la mutación MSH2, indicando un defecto importante de la línea germinal en esta población (ver figura).(1) No se han identificado

otros síndromes multitumorales de la línea germinal con un aumento sustancial del riesgo de cáncer de vejiga.

Hay una creciente evidencia de la agrupación familiar de cáncer de vejiga, los parientes en primer y segundo grado de sujetos con cáncer de vejiga tienen un cociente de riesgo para cáncer de vejiga de 1,73 y 1,35, respectivamente.(2) Este hallazgo sugiere un factor de riesgo genético en la línea germinal subyacente que predisponga al cáncer de vejiga.

El agrupamiento familiar también puede explicarse por factores de riesgo ambientales compartidos (por ejemplo, el tabaquismo, así como las exposiciones ocupacionales y ambientales) que conducen a mutaciones somáticas y mayor riesgo. Algunas combinaciones de riesgo genético y exposición ambiental probablemente explican el agrupamiento familiar del cáncer de vejiga.

Los investigadores han intentado analizar los componentes ambientales heredables y compartidos de riesgo utilizando varios métodos, y han estimado que en algún lugar entre el 7% y el 12% de los cánceres de vejiga se deben a factores de riesgo genéticos heredables y el 12% se deben a los ambientales.(3) Para poner esas cifras en contexto, varios métodos estiman que la heredabilidad del cáncer de mama, en la que hay varias mutaciones de la línea germinal bien documentadas que aumentan el riesgo de cáncer, oscila entre el 9,6% y el 25%. Esto implica que existe efectivamente un componente heredable en un subconjunto de familias con cáncer de vejiga.

Varios grupos han intentado entender la genética que subyace en el desarrollo y progresión del cáncer de vejiga y hablar de la heredabilidad potencial de la enfermedad. Basándose en el Atlas del genoma del cáncer y las muestras de varios otros estudios de secuenciación grandes, el trabajo reciente ha establecido varios subtipos de cáncer de vejiga, parecido a los trabajos que demuestran este fenómeno en el cáncer de mama.

Varias alteraciones genómicas importantes, incluyendo mutaciones en FGFR3, RB1 y TP53, pueden conducir las diferencias en resultados entre estos subtipos. Mientras que los pacientes pueden agruparse según

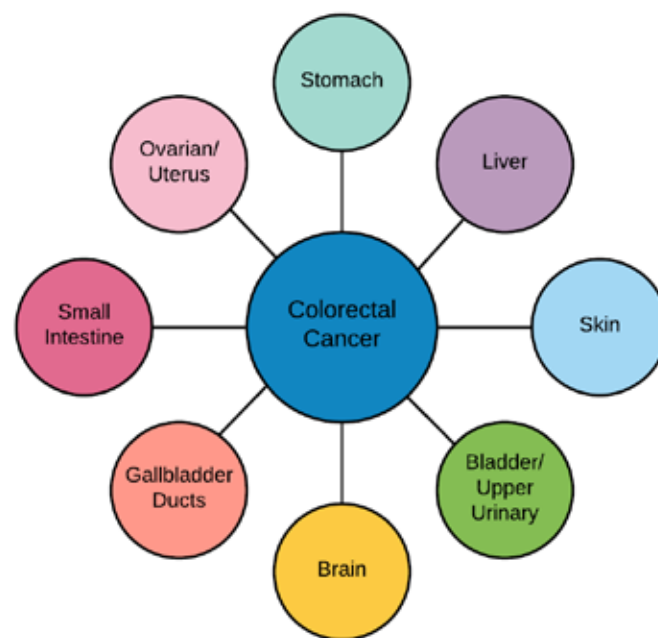


Figura. Perfil de riesgo multitumoral del síndrome de Lynch.

estos subtipos y esta información se puede utilizar para informar el tratamiento del paciente en el futuro, poco se sabe sobre los factores de riesgo genéticos subyacentes que predisponen a individuos a un subtipo molecular.(4)

Una posible explicación es que los pacientes que experimentan múltiples mutaciones en las vías clave son aquellos en los que se desarrolla el cáncer de vejiga. Es decir, las mutaciones genéticas subyacentes que predispongan a los individuos al riesgo de cáncer de vejiga probablemente tengan un efecto débil por sí solos pero actúan sinérgicamente cuando hay mutaciones en múltiples alelos. Varios estudios han encontrado efectos interactivos entre un subconjunto de estas variantes genéticas. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para determinar la naturaleza aditiva y multiplicativa de estas interacciones.

También es probable que exista un efecto interactivo entre los genes y el medio ambiente. Por ejemplo, 2 polimorfismos heredados y bien caracterizados en genes metabólicos carcinógenos, acetilador N-acetiltransferasa 2 (NAT2) y glutatión S-transferasa MU 1 (GSTM1), aumentan el riesgo de cáncer de vejiga. En el contexto de la exposición a carcinógenos como el humo del tabaco, los que tienen variantes en estas vías pueden tener un mayor riesgo de padecer cáncer de vejiga.(5) Además, los estudios poligénicos han demostrado que las combinaciones genéticas que predisponen a los individuos al cáncer

de vejiga son diferente en nunca fumadores, fumadores y aquellos con exposiciones profesionales.(6)

En resumen, la evidencia creciente sugiere que los factores hereditarios tienen un papel en el desarrollo del cáncer de vejiga. Si bien la contribución de estos factores es similar a la de otros cánceres como el cáncer de mama, mucho sigue siendo desconocido sobre el papel de los defectos/variantes de la línea germinal y las exposiciones ambientales compartidas para determinar el desarrollo y el resultado del cáncer de vejiga. ♦

1. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ et al: Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010; **47**: 464.
2. Martin C, Leiser CL, O'Neil B et al: Familial cancer clustering in urothelial cancer: a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2018; **110**: 527.
3. Sampson JN, Wheeler WA, Yeager M et al: Analysis of heritability and shared heritability based on genome-wide association studies for thirteen cancer types. *J Natl Cancer Inst* 2015; **107**: djv279.
4. Choi W, Ochoa A, McConkey DJ et al: Genetic alterations in the molecular subtypes of bladder cancer: illustration in the Cancer Genome Atlas dataset. *Eur Urol* 2017; **72**: 354.
5. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G et al: Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; **63**: 234.
6. Garcia-Closas M, Rothman N, Figueroa JD et al: Common genetic polymorphisms modify the effect of smoking on absolute risk of bladder cancer. *Cancer Res* 2013; **73**: 2211.

Terapia con haz de protones para el cáncer de próstata — ¿Esta listo para la Hora Estelar?



Trevor J. Royce, MD, MS, MPH
Chapel Hill, North Carolina



Jason A. Efstathiou, MD, DPhil*
Boston, Massachusetts

Los hombres con cáncer de próstata localizado tienen una vertiginosa variedad de opciones de tratamiento, incluyendo cirugía, radiación o incluso ningún tratamiento (es decir, vigilancia activa para aquellos con enfermedad de menor riesgo). Para aquellos que optan por tratamiento, uno debe sopesar las compensaciones de cada modalidad, cada una con perfiles de morbilidad únicos. Además, dentro de cada categoría de tratamiento hay varios abordajes. Esto es válido para la cirugía con enfoques abiertos, laparoscópicos o robóticos, así como para la radiación con tratamientos basados en fotón (por ejemplo, radioterapia de intensidad modulada [IMRT] o radioterapia corporal estereotáctica) o tratamientos basados en partículas como terapia con haz de protones (THP).

Mientras que estas técnicas de radiación compiten, todas tienen el objetivo común de optimizar la dosis de radiación entregada a la próstata mientras que minimizan la dosis a los tejidos cercanos sanos como el recto y la vejiga, son únicas en cómo logran ese objetivo. La IMRT basada en fotones puede lograr un tratamiento altamente conformacional, eficaz y seguro, y se ha convertido en el estándar de la atención durante los pasados 15 años.

La terapia con haz de protones es una modalidad de radiación intrigante debido a sus propiedades físicas únicas. Los protones son partículas cargadas grandes en comparación con los fotones, que son energía quanta sin masa. Esto permite la deposición de dosis de radiación casi cero más allá del objetivo (es decir, la dosis de salida), que puede mejor evitar radiar los tejidos normales (ver figura).

Mientras que el THP se ha utilizado para tratar el cáncer de próstata desde la década de 1970, ha entrado en el candilero de la radiooncología en los últimos 15 años, ya que la tecnología se ha vuelto más ampliamente disponible. THP para el cáncer de próstata también ha sido uno de los temas más controvertidos en la radioterapia en la última década

porque es un tratamiento costoso sin datos definitivos de alto nivel que demuestran superioridad.

El atractivo de THP para el cáncer de próstata radica en el potencial para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento en lugar del control oncológico superior. Esto es ciertamente una búsqueda noble en el cáncer de próstata, donde los resultados de la enfermedad son a menudo excelentes y las consideraciones de calidad de vida de los tratamientos competidores son primordiales. Los estudios de modelado de dosis han mostrado consistentemente que la THP puede reducir la dosis a tejidos no-objetivos integral, o la dosis total entregada a los tejidos normales. Sin embargo, lo que no está claro es si esto es clínicamente relevante y, si es así, rentable.

En términos de relevancia clínica, la toxicidad relacionada a la radiación puede ser principalmente asociada a la exposición a la vejiga y el recto adyacente a la próstata a una dosis más alta, en lugar de la exposición reducida a dosis baja ofrecida por THP. La evidencia es mínima y, de hecho, algunos datos sugieren lo contrario, que THP puede reducir mejor estas exposiciones a alta dosis de las estructuras adyacentes normales en comparación con IMRT.

También vale la pena señalar que uno de los efectos secundarios más temidos de la radiación, los cánceres inducidos por radiación, puede ser impulsado por dosis integrales más altas. Los estudios de modelado

apoyan la noción de que el THP puede reducir el riesgo de esta rara complicación relacionada con la radiación.

Varios grupos han intentado comparar los resultados de la toxicidad entre THP y IMRT con estudios de base de datos retrospectivos grandes que se basan en la información derivada del código de facturación y también con las cohortes prospectivas. Los resultados de los estudios retrospectivos son mixtos y muchos carecen de datos importantes sobre los detalles del tratamiento de radiación.

De los 3 estudios principales, 2 sugieren que la toxicidad gastrointestinal puede ser en realidad peor con THP.(1 – 3) Los datos de calidad de vida obtenidos prospectivamente que comparan IMRT y THP también son mixtos. Mientras que los patrones específicos de toxicidad temporal y orgánica parecen diferir entre las modalidades, los 3 estudios principales no encontraron diferencias de toxicidad importantes entre las 2 modalidades por 2 años o más después del tratamiento.(4 – 6) Los estudios están limitados por su muestra más pequeña y puede carecer de generalizabilidad.

En cuanto a la rentabilidad, el valor de THP para el cáncer de próstata ha sido cuestionado debido a los costos tradicionalmente elevados de construir y operar un centro de protones (por ejemplo, la construcción de una instalación tradicional puede costar más de \$100 millones). Se estima que un curso de tratamiento de cáncer de próstata con THP es de 1,5 a 2 veces más costoso que el IMRT. Mientras que ahora hay casi 30 centros THP operando en los Estados Unidos, con muchos más en construcción, sigue siendo un pequeño componente del mercado total de radio-oncología de la próstata, con menos del 5% de los pacientes que reciben THP.

Se espera que el costo de THP para el cáncer de próstata disminuya en el futuro por varias razones. 1) los cursos de radioterapia para

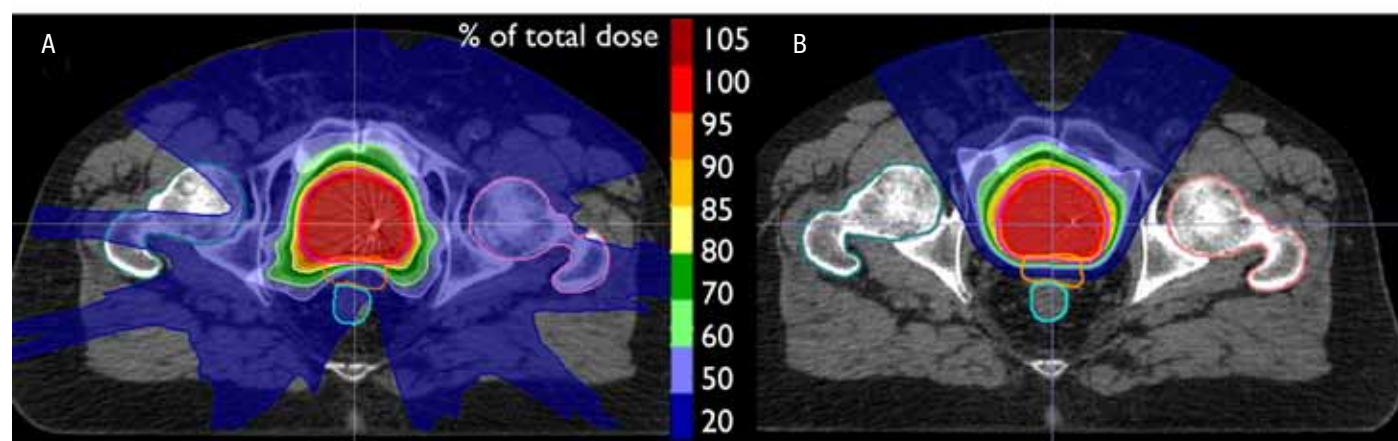


Figura. A, Plan de radiación fotónica entregado a través de IMRT con “baño de dosis baja” característico, como se ilustra en las líneas de isodosis de lavado azul. B, Plan de la radiación de protones con el arreglo oblicuo anterior del haz, mejor salvaguarda de los tejidos normales (es decir estructuras del no-enfocados) radiación baja de la dosis. Observe la naturaleza altamente conformacional de la radiación de la alta dosis en ambos planos que cubren la próstata (contorneado en rojo brillante). Se contornean el recto (azul claro), el espaciador rectal (naranja) y las cabezas femorales derecha (verde) e izquierda (rosa).

▼ Continúa en la página 6

Terapia Local para el Cáncer de Próstata Metastásico de novo

▼ Continuación de la página 3

1. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN et al: Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen depriva-

tion therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2018; doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008.

2. Parker CC, James ND, Brawley CD et al: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer

(STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.

3. Reichard CA, Gregg JR, Achim MF et al: Radical prostatectomy in metastatic castration-resistant prostate cancer: feasibility, safety, and quality of life outcomes. *Eur Urol* 2018; **74**: 140.

4. Boeri L, Sharma V and Kames RJ: Radiotherapy for newly diagnosed oligometastatic prostate cancer. *Lancet* 2018; doi: 10.1016/S0140-6736(18)32598-4.

5. Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR et al: Treatment of the primary tumor in metastatic prostate cancer: current concepts and future perspectives. *Eur Urol* 2016; **69**: 775.

Terapia con haz de protones para el cáncer de próstata

▼ Continuación de la página 5

el cáncer de próstata continúan siendo más cortos, 2) los centros THP se están convirtiendo en más pequeños y menos costosos (por ejemplo, nuevos centros de THP de habitación individual pueden costar tan poco como \$20 millones), 3) iniciativas creativas en la política de atención médica como los precios de referencia se están abogando, y 4) los avances tecnológicos continúan aumentando la utilidad clínica y la optimización de la entrega de la dosis de THP.⁷

En resumen, mientras que la física detrás de THP para el cáncer de próstata sigue siendo fascinante, los datos disponibles, todos con limitaciones importantes, no han

apoyado inequívocamente una eficacia clínica superior o eficiencia económica con THP sobre el estándar de cuidado IMRT. Por lo tanto, el uso rutinario de THP aún no es el nuevo estándar de oro.

Sin embargo, la historia continuará evolucionando. Hay un gran ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de fase III, en curso, que compara el THP versus el IMRT para el cáncer de próstata localizado con un punto final primario de calidad de vida (*Prostate Advanced Radiation Technologies Investigating Quality of Life*, PARTIQoL; NCT01617161). La acumulación completa de 400 pacientes se anticipa a finales de 2019.

Además, un estudio grande, prospectivo, no aleatorizado se abrió recientemente que compara

la calidad de vida con THP vs IMRT (*A Prospective Comparative Study of Outcomes with Proton and Photon Radiation in Prostate Cancer*, COMPPARE; NCT03561220). Estos estudios prospectivos multicéntricos grandes proporcionarán pruebas de alto nivel sobre si el potencial emocionante de THP para el cáncer de próstata puede realizarse plenamente en la clínica. ♦

1. Kim S, Shen S, Moore DF et al: Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2011; **60**: 908.
2. Sheets NC, Goldin GH, Meyer A et al: Proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012; **307**: 1611.
3. Yu JB, Soulos PR, Herrin J et al: Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**: 25.
4. Gray PJ, Paly JJ, Yeap BY et al: Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radio-

therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2013; **119**: 1729.

5. Fang P, Mick R, Deville C et al: A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* 2015; **121**: 1118.
6. Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP et al: Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 2014; **120**: 1076.
7. Bortfeld TR and Loeffler JS: Three ways to make proton therapy affordable. *Nature* 2017; **549**: 451.

*Principal Investigador del ensayo clínico de fase III aleatorizado de PARTIQoL multicéntrico THP vs IMRT para el cáncer de próstata localizado, con el apoyo financiero de la parte Federal de los ingresos del programa obtenidos por Massachusetts General Hospital (Grant C06 CA059267) y la Fundación para el cáncer de próstata.

Técnica de Neuropreservación en la Prostatectomía Robótica: Como lo Hago Yo



John W. Davis, MD,
FACS
Houston, Texas

La técnica de neuropreservación (NP) en la prostatectomía radical aumenta la posibilidad de recuperación de la función eréctil,¹ así como también parece tener un papel importante en el tiempo para la recuperación del control urinario.² Está indicada en la enfermedad

clínicamente órgano-confinada³ y en casos selectos con riesgo de presentar estadio pT3.⁴

En nuestro estudio acerca del desempeño en el entrenamiento robótico, este paso toma un promedio de 15 minutos por lado (IQR 10-24).⁵ Describiremos las características técnicas específicas y los puntos clave para realizarla. Específicamente en este paso, el cirujano debe ser capaz de identificar, movilizar y ligar con clips los pedículos perforantes de la vejiga y próstata, disecar cuidadosamente la fascia lateral prostática sin lesionar

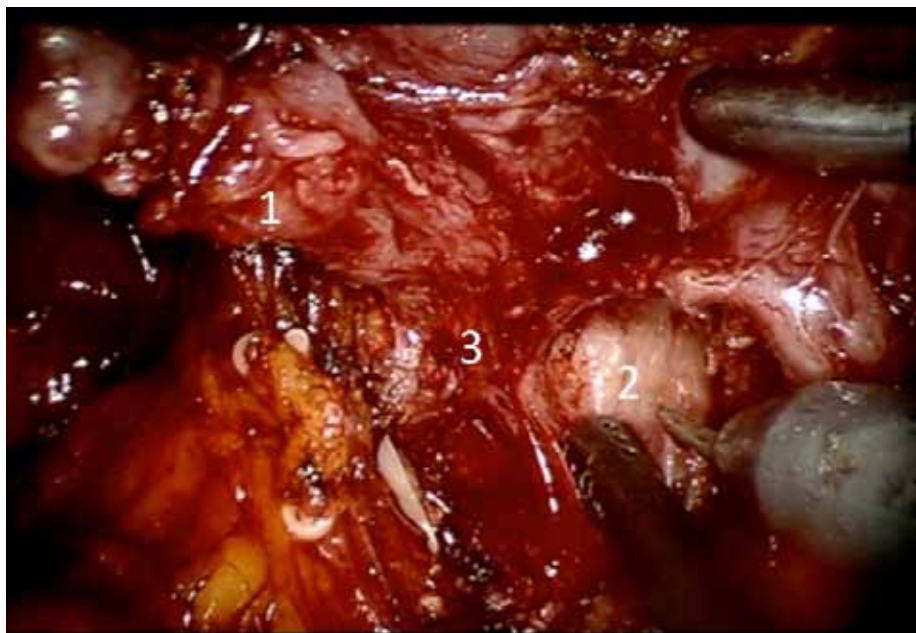


Figura 1. Manteniendo la vejiga abajo y VS/deferente levantados hacia arriba (1) Se corta la Denonvillier en la línea media y se hace un plano sobre la fascia (2). Una vez realizado, observe la fascia de Denonvillier lateral (3) que se le colocarán clips ya que siempre tiene ramas arteriales y su disección siempre debe ser hacia arriba de la próstata para definir el paquete neurovascular.

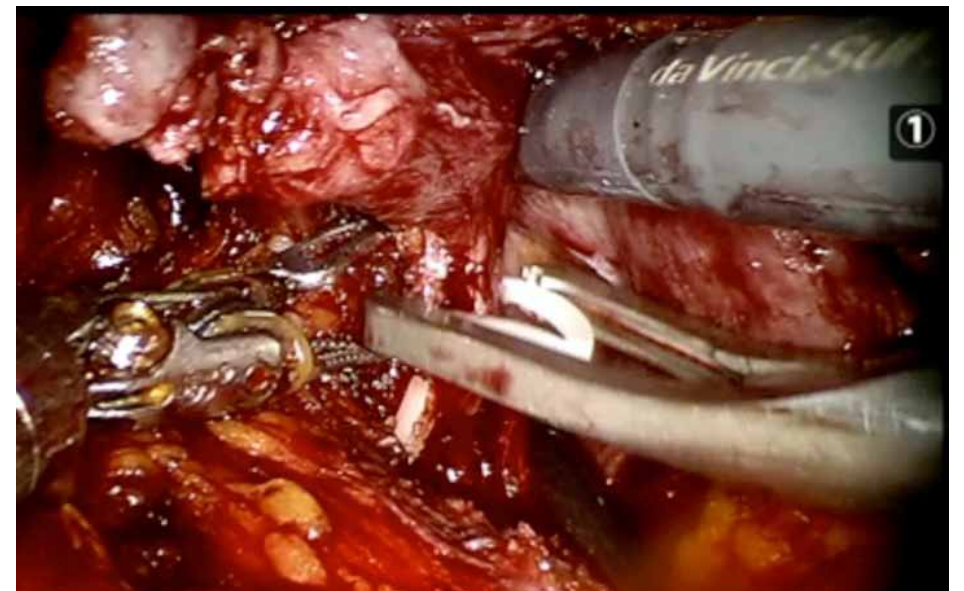


Figura 2. La fascia lateral de Denonvillier de la izquierda a la línea media es aislada con el Hem-o-Lok® y disecado. La VS está por encima y la pinza Maryland con bipolar define la ventana para el clip con el paquete neurovascular y los pedículos para disecarlos por detrás.

la cápsula, crear eficientemente paquetes del haz neurovascular para ligar, anticipar y controlar lo mejor posible el sangrado arterial.

Luego de entrenar a más de 100 residentes/becarios (*fellows*) en la técnica, he observado 3 principios clave para obtener experiencia quirúrgica que podemos utilizar para enmarcar esta discusión, 1) Conocer la exposición ideal y corregirla inmediatamente si el progreso se vuelve más lento, 2) Reconocimiento de planos quirúrgicos y el requerimiento mínimo de retroalimentación para progresar, y 3) Tener una visión de la anatomía antes de que pueda ser vista.

Por el contrario, los novatos tienen la tendencia a 1) trabajar más con mala exposición, 2) necesitaran

más retroalimentación de los planos quirúrgicos para progresar al siguiente paso, y 3) “Descubrir” la anatomía de la manera difícil, ej. con planos incorrectos, ocasionando sangrado. Que podemos decir acerca de la técnica de neuropreservación que podría mejorar su desempeño?

En la técnica robótica, la secuencia de neuropreservación cambia, sobre todo comparada con la técnica abierta. EL cuello vesical generalmente se diseca y las vesículas seminales (VS)/conducto deferente se movilizan, seguido de la NP, y finalmente el ápex/complejo venodorsal (CVD)/uretra. A lo largo de 3 años, los abordajes de la NP han evolucionado, han sido distintos pero complementarios, y usted debe

Técnica de Neupreservación en Prostatectomía Robótica

▼ Continuación de la página 6

entender las 3 y que trabajar con cualquiera de ellas representa el mejor de los progresos. Piense en la NP con las características del cirujano experto previamente mencionadas, ej. como exponer mejor, como reconocer los planos quirúrgicos y como anticipar la anatomía.

Las tres formas de NP pueden ser descritas de la siguiente manera (en orden de mi aprendizaje) 1) anterógrada,⁶ 2) retrógrada de lateral a medial⁷ y 3) retrograda de medial a lateral. En mi secuencia actual (No.3) el paso del cuello vesical y las vesículas seminales se realizan y la fascia de Denonvillier se incide en la línea media. Dependiendo del riesgo de la enfermedad, este plano podría ser sobre la Denonvillier (zona gris) o por debajo de la fascia (plano de la grasa perirrectal). Si se elige mal, se puede corregir hacia arriba o hacia abajo depende de como sea necesario. La disección debe permanecer en la línea media, el cual es un plano casi avascular. (fig 1)

Posteriormente, anticipe que en la fascia de Denonvillier lateral, en cada uno de los lados siempre hay una rama arterial que corre hacia la base de las VS. El objetivo es ligarla con clips. Cuando ambos lados se ligan, la próstata seguramente se podrá levantar un centímetro o más, permitiéndole ver mejor el espacio entre la próstata y el recto (fig.2). Esta secuencia logra los tres principios del experto en el que anticipa y controla el punto de sangrado, mejora la exposición y se obtiene más retroalimentación para progresar.

Entonces considere que las razones anatómicas de porque la forma de NP ha progresado de la secuencia 1 a 3. Cuando este usted debajo de la próstata en la línea media y el recto se va hacia abajo y la fascia de Denonvillier se separa, puede usted ver esencialmente hacia arriba de la cápsula y utiliza esto como un punto de orientación para progresar.

En contraste, mantenerse de forma anterógrada es difícil debido al reto de encontrar el plano entre las ramas del pedículo y el verdadero haz neurovascular. La técnica retrógrada lateral a medial puede ser muy difícil debido a la distorsión ocasionada por la hiperplasia prostática benigna, las múltiples capas de fascia prostática

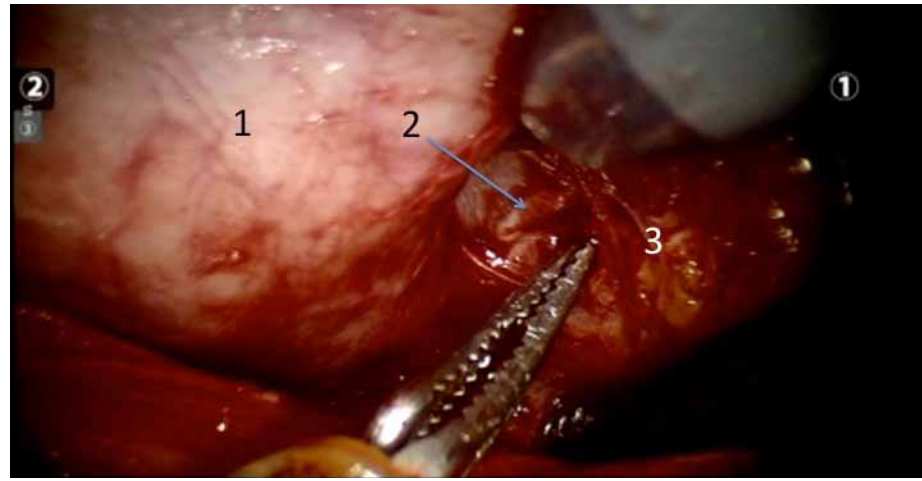


Figura 3. Con el lente volteado 30 grados hacia arriba y colocado debajo de la próstata, la disección se vuelve de medial a lateral en el área media de la próstata. Aquí se puede ver y orientar completamente la cápsula prostática posterior. (1). Con los instrumentos se disecciona de forma gentil el plano avascular para empezar a hacer hacia abajo el paquete neurovascular. En la punta de la Maryland, los vasos se ven de tal forma que son la arteria de referencia (2) y puede ser el siguiente plano de disección por encima de este para intentar liberar completamente el paquete (3).

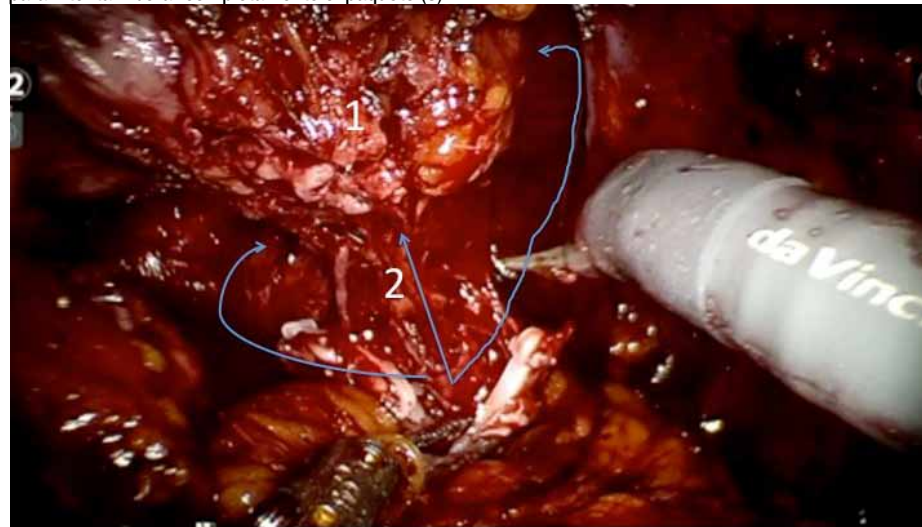


Figura 4. El lente se voltea 30 grados hacia abajo y lateral y se disecciona la fascia prostática lateral para unirla con la disección previa medial a lateral (no mostrada). Ahora la próstata se levanta de la base o VS (fuera de la pantalla en la parte superior izquierda). La base lateral y posterior derecha esta en la vista frontal (1), y la orientación ahora es posible de la localización medial previa (flecha izquierda) y el plano de disección lateral (flecha derecha). La disección puede continuar de forma anterógrada (2) de la base al ápex con clips en los vasos perforantes hacia la base y se disecciona casi de forma atérmica y delicada de la parte media hacia el ápex.

y el sangrado potencial del plexo venoso periprostático.

Por lo tanto, mi paso inicia para la NP inicia en la línea media por debajo de la glándula. Si estoy en un *da Vinci*® Si, podría mantener el lente en cero y movilizar el nervio en la parte media de la glándula lo más lejos posible. Si estoy en un *da Vinci Xi*, es una gran oportunidad para utilizar el lente de 30 grados con el switch de la palanca de subir/bajar en la consola. El paso de la Denonvillier debería ser en 30 hacia abajo, así como los pasos del cuello vesical/VS. Entonces cambio 30 grados hacia arriba para iniciar el plano en la parte media de la glándula de medial a lateral (fig.3). La capsula es la guía y en algunos casos se puede avanzar un poco más al encontrar la arteria “de referencia”.⁸

Cuando el progreso se vuelve lento, haga la cámara hacia atrás y vea en sentido lateral a medial a través de la

fascia prostática utilizando 30 grados hacia abajo. En este paso puede elegir que tanta fascia anterior (ej. Velo) puede respetar vs no.² Debe ser un punto de discusión aparte desde el punto de vista técnico, la disección y ligadura temprana del CVD vs cortar de manera más proximal/preservando el plano y suturarlo después.⁹ En la mayoría de los casos puedes conectar los planos de disección de lateral a medial.

El último paso en el método anterógrado son los clips en las arterias perforantes del pedículo. Ahora que la anatomía esta totalmente orientada de medial a lateral, debe ser claro como identificar las ramas del pedículo del haz neurovascular y completar el punto clave de ligar con clips las perforantes sin comprometer el tejido nervioso (fig.4).

Una vez que el paquete nervioso empieza a girar hacia arriba en el ápex, me detengo e inicio la disección

del CVD/uretra. Estos detalles están fuera del objetivo de este artículo, pero es importante mencionar que durante este paso la próstata se expone de tres maneras—línea media, rotada hacia arriba del lado izquierdo, rotada hacia arriba del lado derecho—debido a que esa liberación “final” del paquete neurovascular se logra en el ápex. Como comentario final, después de la resección utilizo un Vycril® 4-ceros en aguja cónica TF para ligar cualquier sangrado arterial o venoso.

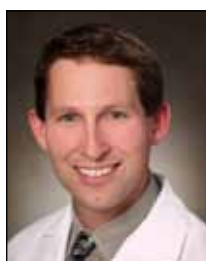
En resumen, la técnica de neupreservación es un paso de 10 a 30 minutos de la operación que puede mejorar estudiando algunos puntos de exposición, encontrar los planos clave entre la capsula y el haz nervioso, evitando aplicar clips que lesionen los nervios. En general, la primera mitad es fácil para orientar la secuencia, pero debe aprender a trabajar de forma lateral a medial y anterógrada para el paso final. ♦

1. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al: Quality of life and satisfaction with outcome among prostate cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1250.
2. Pavlovich CP, Rocco B, Druskin SC et al: Urinary continence recovery after radical prostatectomy—anatomical/reconstructive and nerve-sparing techniques to improve outcomes. *BJU Int* 2017; **120**: 185.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al: EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part I: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; **71**: 618.
4. Lepor H and Tareen B: Neurovascular bundle resection: does it improve the margins? *Urol Oncol* 2010; **289**: 215.
5. Altok M, Achim MF, Matin SF et al: A decade of robot-assisted radical prostatectomy training: time-based metrics and qualitative grading for fellows and residents. *Urol Oncol* 2018; **36**: 13.
6. Tewari A, Peabody JO, Fischer M et al: An operative and anatomic study to help nerve sparing during laparoscopic and robotic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2003; **43**: 444.
7. Ko YH, Coelho RF, Sivaraman A et al: Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery. *Eur Urol* 2013; **63**: 169.
8. Patel VR, Schatloff O, Chauhan S et al: The role of the prostatic vasculature as a landmark for nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; **61**: 571.
9. de Carvalho PA, Barbosa JABA, Guglielmetti GB et al: Retrograde release of the neurovascular bundle with preservation of dorsal venous complex during robot-assisted radical prostatectomy: optimizing functional outcomes. *Eur Urol* 2018; doi: 10.1016/j.euro.2018.07.003.

Debemos Biopsiar Cualquier Masa Renal?



Zachary Prebay
Milwaukee, Wisconsin



Brian R. Lane, MD
Grand Rapids,
Michigan

Pocos aspectos de la medicina pueden ser tomados como un absoluto y la decisión de biopsiar cualquier masa renal sospechosa de cáncer de células renales (CCR) no es la excepción. Existen masas que por historia clínica (trastornos malignos hematológicos, tuberculosis o sospecha de abscesos renales) tienen mayor posibilidad de ser cualquier cosa menos CCR, en este escenario la biopsia de masa renal (BMR) ha sido el estándar de manejo por décadas.¹

En los casos en los que se sospecha cáncer metastásico es mandatorio tener tejido para diagnóstico de forma rápida y precisa. La lesión metastásica más accesible (y/o el tumor renal en ciertas situaciones) debe ser biopsiada antes del inicio de terapia sistémica.

Para tumores grandes y/o tumores renales localmente avanzados, la cirugía esta indicada generalmente para manejo oncológico y/o paliación sin realizar biopsia de la masa renal. Sin embargo, la BMR debe realizarse si se contemplan otras opciones de manejo antes de la cirugía, como terapia neoadyuvante para enfermedad irsecable o para disminuir el tamaño del tumor y facilitar una nefrectomía parcial o evitar insuficiencia renal terminal.²

La mayor controversia recae en el papel que tiene la biopsia de masas renales en masas renales pequeñas (MRPs) definidas como una masa renal parenquimatosa, localizada, menor o igual a 4 cm, sospechosa de CCR.³ Debido a que se utilizan cada vez más los estudios de imagen de abdomen en la población mayor, la incidencia de MRPs aumenta cada año.^{1,3} Aunque la mayoría de MRPs son malignas, los resultados del tratamiento para CCR localizadas es excelente. La sobrevida cáncer

específica para CCR de 4 cm o menor excede al 90% a los 5 años. En general, el 20% o mas de estas MRPs no son cancerosas, muchas series quirúrgicas reportan patología benigna en el 25% a 30%.^{1,3}

El empleo de intervenciones no quirúrgicas en las masas renales pequeñas, con o sin BMR no ha sido investigado de forma profunda pero aparentemente es menor del 20% a nivel nacional.⁴ El establecer el diagnóstico benigno antes de la intervención debe disminuir en gran medida el índice de patologías benignas resueltas con cirugía. Datos tempranos del programa MUSIC-KIDNEY (*Michigan Urological Surgery Omporvement Collaborative*) indica que la patología benigna se presenta en el 13% de las nefrectomías parciales y radicales realizadas sin BMR previa vs solo el 3% de las nefrectomías realizadas después de la BMR.

Por lo tanto, la biopsia de masas renales podría disminuir el índice de cirugías innecesarias si se identifica una enfermedad benigna, sin embargo, que efecto podría tener en los pacientes para considerar la vigilancia antes de la información que otorga la BMR? Algunos pacientes (o sus seres queridos) quienes tienen el deseo de vigilar una masa que podría ser cáncer (incluso alrededor del 80%) podría pensar diferente una vez confirmado el diagnóstico de cáncer. Las guías de la AUA del 2017 establecen que la BMR puede ser omitida en pacientes con múltiples comorbilidades, de edad avanzada y con expectativa de vida limitada quienes pueden ser manejados de manera no quirúrgica independientemente del resultado de la biopsia.¹

Para pacientes más jóvenes quienes podrían inclinarse hacia un tratamiento activo independientemente de los resultados de la biopsia, las guías de la AUA también recomiendan omitir la biopsia de la masa renal.¹ Sin embargo, para la mayoría de los pacientes entre estos dos extremos, el tejido diagnóstico obtenido por BMR puede dar mejor información para la toma de decisiones acerca

de un abordaje no intervencionista o un tratamiento definitivo, potencialmente podría cambiar el balance en la decisión de acuerdo al tratamiento preservador de nefronas o nefrectomía radical.

Un estudio institucional de Toronto reportó una incidencia del 41% de influencia en la toma de decisiones de tratamiento después de que la biopsia mostró una lesión benigna, histología favorable o la presencia de enfermedad metastásica.³ De manera similar, en la experiencia de la Universidad de Michigan, se presentó un incremento significativo en el tratamiento (vs vigilancia) asociado con cualquier enfermedad maligna resultado de la BMR y aumentó el índice de nefrectomía radical entre los pacientes de 55 a 75 años de edad.⁵

Si aceptamos que existe un beneficio real de la BMR para muchos pacientes, cuales son los costos que debemos considerar? Aunque los eventos adversos pueden ocurrir en un 8% al 10% de los pacientes (Grado 1-2), el riesgo de transfusión u otras complicaciones significativas es cerca del 1%. Los riesgos de los pacientes con coagulopatía son mayores ya que necesita corregirse antes de la BMR. La siembra tumoral es un tema frecuentemente discutido, pero en realidad se ha presentado solo anecdóticamente (si acaso) en el siglo 21, después de una biopsia de masa renal en casos e MRP.

Lo que se ha discutido en mucho menor medida es el efecto que tiene la información obtenida de la BMR en el estado mental del paciente y su calidad de vida en general. Se pueden considerar varias perspectivas. 1) "Tengo una lesión (un tumor, un crecimiento) en mi riñón. Mi doctor dice que puede ser un pequeño cáncer, pero no estamos seguros en este punto" 2) "Tengo un cáncer pequeño en el riñón que es fácilmente tratable, pero mi doctor solamente está vigilando su crecimiento en lugar de hacer algo con el" 3) "Desde que sabemos que mi tumor no es un cáncer agresivo, me siento más cómodo con nuestro plan de observarlo por ahora. Podemos tratarlo después si la situación cambia."

Si la biopsia de la masa renal aumenta (o disminuye) la ansiedad, el estrés parece ser diferente en cada individuo. Nuestra experiencia es

que muchas de las preocupaciones del paciente pueden ser bien manejadas sin la BMR, y la biopsia parece complicar las cosas en algunas ocasiones. En lugar de realizar una biopsia de masa renal cuanto no existe una razón para omitirla, sugerimos realizar la BMR solo cuando el beneficio excederá a los costos.

Las MRPs quísticas no deben ser biopsiadas y uno puede pensar dos veces antes de ofrecer una BMR en los casos con tumores menores de 10 m, hipervascularizados y aquellos con una gran cantidad de tejido adiposo perirrenal (y grasa perirrenal en particular). Estos factores aumentan la dificultad de las BMR y parece que ocasionan una mayor proporción de biopsias no exitosas o indeterminadas.

Finalmente, para cada paciente que cuenta con una MRP, existen otras preguntas que hacer. 1) Sabemos ya la histología (angiomiolipoma en base a los pixeles con menos de -10 UH en la tomografía computada)? 2) Es una lesión quística compleja? Si es así, que clasificación de Bosniak tiene? 3) Que tanto tiempo de evolución tiene y cual ha sido su índice de crecimiento? 4) Cual es la expectativa de vida del paciente? 5) Cual es el estado físico del paciente para una BMR y/o cirugía? 6) Cuales son las metas del tratamiento? 7) Que aspectos son los más estresantes para el paciente y los encargados de su manejo?

En este contexto los riesgos y beneficios de la biopsia de masa renal deben ser considerados adecuadamente para la toma de decisiones. Mantenemos que no todas las masas renales deben ser biopsiadas, pero la proporción ideal es mayor que la que se encuentra en la práctica actual. ♦

1. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME et al: Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol* 2017; **198**: 520.
2. Dey S, Peabody HN, Noyes SL et al: Neoadjuvant targeted molecular therapy before renal surgery. *Urol Clin North Am* 2017; **44**: 289.
3. Leao RR, Richard PO and Jewett MA: The role of biopsy for small renal masses. *Int J Surg* 2016; **36**: 513.
4. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD et al: Management of renal masses and localized renal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2016; **196**: 989.
5. Ambani SN and Wolf JS Jr: Renal mass biopsy for the small renal mass. *Urol Oncol* 2018; **36**: 4.

RINCÓN Radiológico

Simplificando la Imagen por Resonancia Magnética: Parte 3



Sara Lewis, MD



Stefanie Hectors, PhD

New York, New York

En la 3ª parte de esta introducción a los aspectos técnicos y factores relacionados con la calidad de la imagen de la resonancia magnética (IRM) de la próstata, nos enfocaremos en el realce con contraste dinámico (RCD) de la IRM.

Antecedentes de la RCD-IRM

El RCD-IRM mide el cambio en la señal de la IRM durante la administración intravenosa de gadolinio.¹ Dicho contraste altera principalmente el tiempo de relajación de la IRM en la secuencia T1. Este cambio en el contraste provoca mayor brillo de los voxels en los tejidos perfundidos en las imágenes dinámicas ponderadas en T1.

La evaluación visual del RCD-IRM puede utilizarse para identificar regiones, las cuales podrían representar lesiones cancerosas. Además, el modelo farmacocinético de las curvas

del RCD-IRM produce estimaciones cuantitativas de los parámetros de perfusión y permeabilidad vascular.² Particularmente para evaluar el cáncer, estos parámetros cuantitativos pueden dar información valiosa acerca de la función y estructura vascular tumoral, e incluso podría ayudar a la estratificación y evaluación de respuesta del tratamiento.

Aplicación Clínica del RCD-IRM

El sistema PI-RADS™ (Sistema de Información y Reporte de Imágenes Prostáticas, *por sus siglas en inglés*) v2 específica que los protocolos de IRM prostática deben incluir imágenes ponderadas en T2 (T2W), imágenes ponderadas de difusión (IPD) y secuencias RCD-IRM en todos los estudios.³ Uno de los principales cambios de la v1 del PI-RADS hacia la v2, es que la secuencia de RCD-IRM ahora se evalúa cualitativamente para analizar un realce arterial temprano focal dentro de la lesión en relación con el tejido prostático de fondo.

Las T2W e IPD deben ser escudriñadas cuidadosamente en búsqueda de una anomalía cuando se presenta un realce arterial focal de forma temprana. Cuando la secuencia T2W e IPD son de calidad desde el punto de vista diagnóstico,

las imágenes del RCD poseen un papel menor en la asignación de la categoría PI-RADS para las lesiones de la zona periférica (ZP) y no juega ningún papel en la evaluación de la categoría PI-RADS para las lesiones en la zona de transición (ZT).³ La presencia de un realce focal temprano en las imágenes del RCD aumentará el grado de IPD PI-RADS 3 en la ZP hacia un PI-RADS 4, lo que refleja el aumento en la posibilidad de que este tipo de hallazgos correspondan a un cáncer de próstata (CaP) clínicamente significativo.

El RCD-IRM podría ser muy valioso cuando las IPD de la próstata presenten limitaciones técnicas o sean no-diagnósticas, como en el escenario de los artefactos que ocasionan las prótesis de cadera. Se han desarrollado algoritmos para la evaluación por separado del PI-RADS en este tipo de instancias.

El valor agregado del RCD-IRM no está establecido firmemente, ya que muestra resultados variables en la detección de lesiones y la caracterización de la agresividad del tumor.^{4,5} La mayor parte de las publicaciones demuestran que el valor agregado del RCD-IRM sobre la combinación de T2W e IPD es modesto en el mejor de los casos.⁶

Sin embargo, encontramos que el RCD-IRM puede ser de utilidad para identificar lesiones prostáticas difíciles de definir solo con las imágenes T2 e IPD, especialmente en el ápex prostático y el estroma fibromuscular anterior/ZT (fig.1) Este punto podría ser específicamente relevante para

observadores no experimentados ya que los mapas paramétricos de RCD-IRM han reportado que resultan en una mejoría significativa en el área bajo la curva de las características del receptor en operación para la detección de CaP clínicamente significativo al ser comparado con solo el T2W.⁷ Además, el RCD-IRM es de utilidad para la identificación de extensión extracapsular, la cual ha sido demostrado previamente.⁸

Finalmente, el observador debe estar alerta de ciertos errores en la interpretación del RCD-IRM de la próstata. Los falsos positivos pueden ocurrir en el escenario de prostatitis difusa en la ZP o nódulos de hiperplasia prostática benigna en la zona de transición, o puede haber falsos negativos ya que no todos los CaP clínicamente significativos muestran realce del medio de contraste. (fig.2)

En conclusión, mientras que el RCD-IRM tiene un papel menor en general para la evaluación de la categoría PI-RADS de las lesiones, esta secuencia es muy valiosa en la práctica clínica para identificar lesiones que pudieran perderse en la evaluación con las imágenes T2W y EPI, para la evaluación del ápex y ZT así como para ayudar en la evaluación de extensión extracapsular. ♦

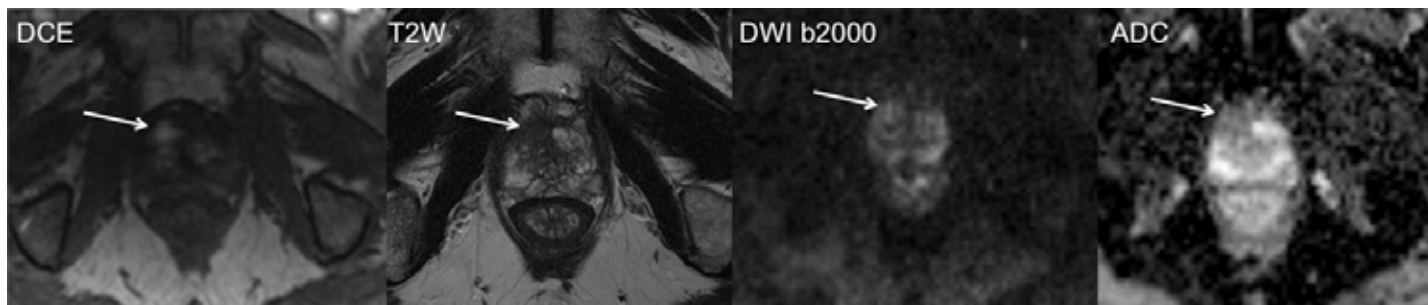


Figura 1. Paciente masculino de 66 años de edad, con elevación de antígeno prostático específico (25.1 ng/ml). IRM 3T de próstata (Skyra, Siemens) que demuestra el realce focal temprano en una lesión de la ZPa del ápex derecho de 1.4 cm (flechas), con una hipointensidad correspondiente en la imagen T2W, isointensa en IPD b2000 e hipointensa en el mapa de coeficiente de difusión aparente (CDA). La biopsia dirigida subsecuente de esta lesión mostró un cáncer Gleason 3+4.

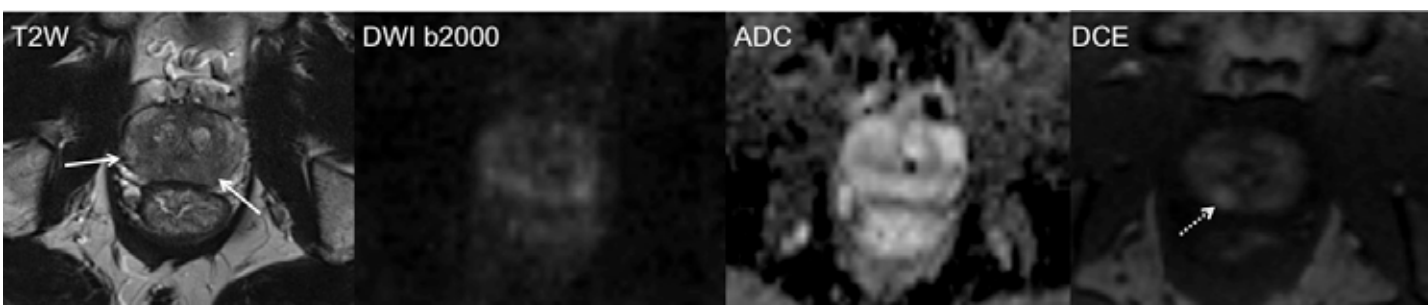


Figura 2. Paciente masculino, de 62 años de edad, con elevación de antígeno prostático específico (4.6ng/ml). La IRM 3T de próstata (Skyra, Siemens) demuestra una hipointensidad difusa en T2 en toda la ZP (flechas) sin la lesión discreta identificada en el IPD (b2000) o en el mapa de CDA. El RCD-IRM demostró un realce focal temprano de 0.7 cm en el ápex derecho ZPm (flecha). El paciente se sometió a biopsia dirigida lo que demostró cáncer Gleason 3+4 en esta localización. Se presentó un cáncer Gleason 3+3 en la Zona periférica, lo cual podría simular prostatitis.

1. Khalifa F, Soliman A, El-Baz A et al: Models and methods for analyzing DCE-MRI: a review. *Med Phys* 2014; **41**: 124301.
2. Sourbron SP and Buckley DL: Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR Biomed* 2013; **26**: 1004.
3. ACR® American College of Radiology: Prostate Imaging Reporting & Data System version 2.0. Available at <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/>.
4. Mazaheri Y, Akin O and Hricak H: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of prostate cancer: a review of current methods and applications. *World J Radiol* 2017; **9**: 416.
5. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y et al: Dynamic contrast-enhanced MR imaging curve-type analysis: is it helpful in the differentiation of prostate cancer from healthy peripheral zone? *Radiology* 2015; **275**: 448.
6. de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ et al: Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014; **202**: 343.
7. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ et al: Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005; **237**: 541.
8. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH et al: Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging—initial results. *Radiology* 2007; **245**: 176.

Actualización en la testosterona: Los Ensayos de Testosterona y el riesgo cardiovascular



Mohit Khera, MD*
Houston, Texas

Han sido casi 3 años desde la primera publicación de los Ensayos de Testosterona (T

Trials). Estos 7 ensayos ayudaron a dar forma a nuestra comprensión de los riesgos y beneficios actuales de la terapia con testosterona (TT) (ver Apéndice). El primer estudio de 790 hombres hipogonadales mayores de 65 años que recibieron TT o placebo durante 12 meses se publicó en febrero de 2016, e incluyó el Ensayo de Función Sexual, el Ensayo de Función Física y el Ensayo de Vitalidad.(1)

El Ensayo de Función Sexual demostró una mejoría significativa en la frecuencia sexual, la libido y la función eréctil general con TT en comparación con placebo. Sin embargo, estas mejoras fueron sólo modestas. Las guías de 2018 del AUA sobre la disfunción eréctil (DE) y la testosterona no recomiendan TT como monoterapia para la DE en este momento. Las pautas del AUA para DE recomiendan que la testosterona total del suero se mida en todos los hombres con el DE y que los hombres con DE y deficiencia de testosterona que están considerando el tratamiento con los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 deben ser informados que estos fármacos pueden ser más eficaces si se combinan con TT.(2, 3)

El Ensayo de Función Física en sí mismo no muestra ninguna mejoría significativa en la función física en hombres hipogonadales que toman TT. Sin embargo, cuando los sujetos de los 3 ensayos se combinaron y los datos se reevaluaron, hubo una mejoría significativa en la función física en los hombres que tomaban TT en comparación con placebo.

Mientras que el punto final principal para el Ensayo de Vitalidad no se logró, todos los puntos finales secundarios se lograron con TT, lo que resultó en mejoras significativas en la depresión, estado de ánimo y calidad de vida. No hubo diferencia

en el infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular o muerte por causa cardiovascular (CV) entre los que tomaron TT vs placebo. Sin embargo, este ensayo no tuvo suficiente peso para que se hicieran conclusiones sobre los efectos de la TT en los eventos CV.

Cuatro ensayos de testosterona subsecuentes fueron publicados después febrero de 2016.(4) El ensayo de Anemia evaluó los hombres anémicos hipogonadales y los efectos de la TT en la elevación de los niveles de hemoglobina. La TT resultó en un mayor porcentaje de hombres con elevaciones mayores a 1 g/dL o más de hemoglobina sobre el valor basal versus placebo (54% vs 15%) (p = 0,002). Además, el porcentaje de hombres que en el mes 12 ya no eran anémicos en el grupo TT (58,3%) fue mayor que en el grupo placebo (22,2%) (p = 0,002).

El ensayo óseo demostró que la TT se asoció con aumentos significativos en la media de densidad mineral ósea trabecular de la columna (DMO) que el placebo (7,5%, 95% IC 4.810.3 vs 0,8%, 95% CI-1.9-3.4; efecto de tratamiento 6,8%, 95% IC 4.8-8.7, p < 0.001).(4) Además, 1 año de TT en hombres hipogonadales mayores dio lugar a un aumento significativo en la DMO y la fuerza ósea estimada, más en el hueso trabecular que en el periférico y más en la espina dorsal que en la cadera. El ensayo de función cognitiva demostró que no había ningún beneficio en la cognición en los hombres que tomaban TT vs placebo.

Finalmente, el ensayo cardiovascular evaluó si la testosterona baja prolonga la progresión del volumen de placa en arterias coronarias no calcificadas. El resultado primario era cambios en el volumen no calcificado de la placa de la arteria coronaria según lo determinado por angio-tomografía computarizada coronaria. La TT se asoció con un aumento significativo en el volumen de la placa no calcificada comparada con placebo (204 a 232 mm³ vs 317 a 325 mm³, respectivamente, p = 0,003).(4)

Además, el volumen total mediano de la placa aumentó significativamente

de 272 a 318 mm³ en el grupo de testosterona vs de 499 a 541 mm³ en el grupo placebo (diferencia estimada 47 mm³, p = 0,006). Sin embargo, no hubo cambios significativos en las puntuaciones de calcificación de las arterias coronarias (255 a 244 unidades de Agatston en el grupo de testosterona vs 494 a 503 unidades Agatston en el grupo placebo, p > 0,05). No se produjeron eventos adversos CV mayores en ninguno de los grupos.

Hubo varias limitaciones en este estudio. Es incierto el valor pronóstico de la placa no calcificada en el desarrollo de futuros eventos CV. El puntaje de calcificación de las arterias coronarias, que ha demostrado ser predictivo de eventos CV futuros, no fue significativamente diferente entre TT y placebo. Finalmente, este ensayo no fue aleatorio y los valores de placa basal fueron significativamente diferentes entre los grupos de TT y los grupos de control, lo que sugiere que estas 2 poblaciones pudieron haber sido significativamente diferentes antes de iniciar el estudio.

La preocupación por TT y el aumento del riesgo cardiovascular se ha convertido en un tema muy debatido y controvertido en los últimos 3 años. En la etiqueta de 2015 de la testosterona bajo la sección "Advertencias y precauciones" la FDA (Food and Drug Administration) agregó, "hasta la fecha, los estudios epidemiológicos y los ensayos aleatorios controlados no han sido concluyentes para determinar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), como IAM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, y muerte cardiovascular, con el uso de testosterona en comparación con el no uso. " La FDA pasó a afirmar que los pacientes deben ser informados de este posible riesgo al decidir si utilizan o continúan la testosterona.

La guía AUA de testosterona de 2018 es consistente con esta posición, afirmando que antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben aconsejar a los pacientes que en este momento no se puede afirmar definitivamente si la terapia de testosterona aumenta o disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte relacionada con condiciones cardiovasculares, mortalidad global). (3)

Sin embargo, la guía AUA de testosterona también afirma que los médicos deben informar a los pacientes con deficiencia de testosterona que la testosterona baja es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Desde la advertencia de la FDA ha habido muchos otros estudios que evalúan el uso de TT y su efecto en los eventos de CV.

En un artículo de revisión, Miner et al evaluó todos los estudios de septiembre 2014 a julio 2017 en relación a TT y eventos CV e identificó 23 (12 ensayos clínicos, 11 estudios observacionales).(5) Ninguno de estos estudios informó aumento de ECAM con TT. De hecho, los hombres cuya testosterona se normalizó con TT tuvo un riesgo reducido de IAM y la muerte en comparación con los hombres cuyos niveles de testosterona no se normalizan.

Sin embargo, debemos reconocer que todavía no hay un ensayo controlado con placebo de gran tamaño publicado con suficiente potencia para evaluar los efectos de la TT en los eventos de CV. Afortunadamente, este tipo de ensayo está en curso, llamado Ensayo de Terapia de Reemplazo de Testosterona en la incidencia de ECAM y Medidas de Eficacia en Hombres Hipogonadales (TRAVERSE). Se espera aleatorizar a 6.000 sujetos en este estudio y que se complete en 2022.

En conclusión, los T Trials han demostrado que la TT puede dar lugar a una mejora significativa en la función sexual y física, vitalidad (es decir, depresión, estado de ánimo y calidad de vida), anemia y DMO. Sin embargo, no hubo mejoría significativa en la función cognitiva.

Los efectos de la TT en los eventos CV basados en los T Trial son desconocidos debido al cuestionable significado de aumentos en la placa no calcificada, el hecho de que no hubo aumentos significativos en los eventos de CV en esos hombres con TT en todos los T Trials, y que el estudio no fue suficientemente alimentado para evaluar los efectos de la TT en los eventos CV. Estudios más recientes de TT demuestran no aumentar la incidencia de ECAM con TT, y que los hombres en TT cuya testosterona normalizó

Los Ensayos de Testosterona y el riesgo cardiovascular

▼ Continuación de la página 10

tienen un riesgo reducido de IAM y la muerte en comparación con los hombres cuyos niveles de testosterona no se normalizan. Esperemos que los resultados del ensayo TRAVERSE proporcionen más información sobre esta controversia con respecto a si TT realmente aumenta el riesgo de eventos de CV. ♦

*Investigador en el ensayo TRAVERSE.

Ensa	Hallazgos
Cardiovascular	Significado cuestionable de los hallazgos
Función cognitiva	Sin mejora
Función sexual	Mejora
Función física	Mejora (cuando todos los hombres se incluyeron)
Vitalidad	Mejora (puntos finales secundarios)
Hueso	Mejora
Anemia	Mejora

Appendix: T Trial Resumen y hallazgos

1. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR et al: Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; **374**: 611.
2. Burnett AL, Nehra A, Breau RH et al: Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol* 2018; **200**: 633.
3. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE et al: Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018; **200**: 423.
4. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR et al: Lessons from the Testosterone Trials. *Endocr Rev* 2018; **39**: 369.
5. Miner M, Morgentaler A, Khera M et al: The state of testosterone therapy since the FDA's 2015 labelling changes: indications and cardiovascular risk. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; **89**: 3.

Preservación de la Fertilidad en Hombres



Akanksha Mehta, MD, MS
Atlanta, Georgia



James F. Smith, MD, MS
San Francisco, California

Preservación de la fertilidad

La preservación de la fertilidad (PF) se refiere al proceso de salvar espermias o tejidos reproductivos para ser utilizados para engendrar hijos biológicos en el futuro. El diagnóstico de cáncer es la razón más común para considerar la PF en hombres. Se estima que en general, 836,150 serán diagnosticados con cáncer en 2017, de los cuales 75,000 se encontrarían en edad reproductiva (20 a 40 años de edad).¹ La pérdida del potencial reproductivo ocasionado por el diagnóstico de cáncer o su tratamiento está asociada con un estrés psicológico significativo e impacto a la calidad de vida de los sobrevivientes. Por lo tanto, la preservación del potencial de fertilidad debe ser considerada como parte esencial del cuidado de los pacientes que sobreviven al cáncer.

Aunque las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, *por sus siglas en inglés*) para la Medicina Reproductiva y la Academia Americana de Pediatría, recomiendan que la asesoría en cuanto a fertilidad y la PF sean ofrecidas a todos los pacientes con riesgo de subfertilidad

secundaria a las terapias citotóxicas del cáncer, estas recomendaciones no se siguen de manera universal. Existen varias barreras para la PF, incluyendo el conocimiento del paciente y médico acerca del impacto transitorio o permanente de varias terapias oncológicas en la fertilidad masculina, la urgencia por iniciar el tratamiento del cáncer, costos anticipados de la criopreservación de tejido testicular o semen y el acceso confiable a un especialista en fertilidad masculina.

Técnicas de Preservación de Esperma y Tejidos Reproductivos

La elección de la técnica para la PF depende principalmente de la edad y la madurez sexual del paciente. Para el hombre adulto la opción más sencilla es la criopreservación de esperma obtenido del eyaculado. Aquellos que con incapacidad o que no desean dar la muestra de semen podrían ser candidatos a la estimulación vibratoria peneana (EVP), electroeyaculación (EEY) u obtención quirúrgica del esperma mediante la aspiración del epidídimo o su extracción testicular.

La EVP es un procedimiento indoloro que no requiere sedación y puede ser realizada en consultorio o en la casa del paciente.² Se coloca el vibrador en la punta del pene, desencadenando una eyaculación refleja. Los vibradores pueden ser de amplitud baja o alta, este ultimo requiere usualmente prescripción médica y tiene mayor probabilidad de éxito, los pacientes requieren de un arco reflejo eyaculatorio intacto.

En la EEY se coloca una sonda rectal para dar estimulación eléctrica de los nervios simpáticos con el objetivo de desencadenar la eyaculación. Este procedimiento se realiza generalmente con el paciente bajo anestesia y requiere de un médico capacitado así como de equipo específico. Las posibles complicaciones incluyen molestia o dolor perineal, así como lesión rectal. El esperma eyaculado, incluyendo el esperma obtenido por EVP y EEY, puede ser utilizado para inseminación intrauterina, asumiendo que los conteos de motilidad espermática total sean adecuados.

La obtención quirúrgica de esperma del testículo o epidídimo puede realizarse bajo anestesia local en el consultorio o bajo anestesia general en quirófano, dependiendo de la preferencia del paciente, así como de la probabilidad esperada de obtención de esperma. Por ejemplo, los pacientes con espermatogénesis normal podrían elegir someterse a una aspiración percutánea de epidídimo o aspiración testicular en el consultorio, mientras que aquellos con una baja posibilidad de tener espermatogénesis normal podrían requerir microdissección testicular detallada (microTESE) para obtener espermias. Los riesgos asociados incluyen dolor, sangrado, infección, obstrucción del epidídimo y lesión testicular. Los espermias obtenidos quirúrgicamente pueden solamente ser utilizados para fertilización in vitro o inyección intracitoplasmática de esperma con el objetivo de lograr concepción.

Preservación de la Fertilidad en Pacientes Pediátricos

La edad promedio de espermaturquia se estima que es alrededor de los

13 a 14 años (rango 11-17). Los adolescentes postpuberales con estadio Tanner de desarrollo sexual 3 o mayor, han iniciado habitualmente la espermatogénesis y tienen la probabilidad de tener espermias en el eyaculado o en la primera orina de la mañana. Los médicos deben asegurarse de que los padres y pacientes se encuentren cómodos con el hecho de otorgar espécimen eyaculado para la criopreservación. Las alternativas para la preservación de la fertilidad incluyen la EVP, EEY y la obtención quirúrgica de esperma como se ha descrito con anterioridad.

La investigación en curso se espera que ofrezca nuevos significados de proteger y restaurar la fertilidad en el futuro. La técnica experimental más prometedora es la biopsia testicular en jóvenes prepúberes seguida de una expansión in vitro y maduración de las células madre espermatogoniales (CME) a espermias o el autotrasplante de tejido testicular para permitir la restauración de la espermatogénesis.

Hasta la fecha, estas técnicas han demostrado ser exitosas en modelos animales. Los cultivos de CME en ratones han logrado el desarrollo in vitro de espermias maduros, fertilización in vitro subsecuente e hijos sanos.³ En paralelo, la factibilidad y eficacia del trasplante de tejido testicular autólogo ha demostrado restaurar la fertilidad en Macacos Rhesus adultos y prepúberes después del trasplante de médula ósea. Hasta el momento ningún grupo ha publicado resultados de trasplantes de CME en humanos. Entre muchos de los retos técnicos que aún se tienen es lograr purificar la población de CME de manera efectiva a fin de que no se reintroduzcan células malignas en el

Preservación de la Fertilidad en Hombres

▼ Continuación de la página 11

proceso.

Cada vez más urólogos están ofreciendo criopreservación de tejido testicular a los padres de chicos preúberes quienes desean preservar la fertilidad, con la esperanza de que los avances científicos permitan su aplicación exitosa de criopreservación de tejidos con para conservar la potencial fertilidad del paciente en un futuro. Sin embargo, esta técnica es considerada experimental, no está libre de riesgos y debe ser solamente realizada bajo un protocolo aprobado por un comité de ética institucional.

Resultados Reproductivos

Se han reportado embarazos exitosos y nacimientos de productos vivos y sanos con el empleo de espermias obtenidos por eyaculación o de forma quirúrgica provenientes de pacientes con cáncer, incluyendo espermias criopreservados antes y/o

después de la terapia citotóxica. Sin embargo, los resultados específicos de reproducción varían con respecto a los tipos de cáncer diagnosticado y tipo de tratamiento utilizado.

Aunque es posible la recuperación de la espermatogénesis posterior al término del tratamiento del cáncer, el tiempo y magnitud de la recuperación son variables y no está garantizada la calidad del espermia producido después de la exposición testicular a la radiación o quimioterapia. Por lo tanto, la criopreservación previa a la aplicación de los tratamientos del cáncer es la estrategia más costo-efectiva para la preservación de la fertilidad, incluso dentro del rango de posibles costos asociados con la extracción quirúrgica de espermias y la fertilización in vitro o inyección de la espermia intracitoplasmática.

Estudios contemporáneos reportan que aproximadamente del 10% al 49% de los pacientes quienes criopreservan espermias antes de la terapia de cáncer son los que utilizan sus muestras finalmente.⁴ Aunque los pacientes frecuentemente se preocupan

acerca de la calidad del espermia después de la criopreservación y su descongelación, aparentemente no hay diferencias significativas en la fertilización o índices de embarazos clínicos utilizando espermias frescos vs criopreservados-descongelados.⁵

Resumen

La toma de decisión médica con respecto a la preservación de la fertilidad es un proceso complicado, requiere que los pacientes ponderen las incertidumbres acerca de su diagnóstico médico con los intereses personales, consejos médicos y expectativas sociales en el escenario de recursos y tiempo limitados.

Además, existen consideraciones éticas complejas alrededor del tema de la preservación de gametos y acerca de su uso subsecuente, especialmente relacionado con a la preservación de la fertilidad en prepúberes y la reproducción póstuma.

Por lo tanto, la referencia temprana a la preservación de la fertilidad cuando se considere que existe una amenaza a la fertilidad es

crítica. Cualquier discusión acerca de la PF debe establecer muy bien sus beneficios y limitaciones y revisar las opciones actuales disponibles, incluyendo los procedimientos de consultorio y las técnicas quirúrgicas para la obtención de espermias. Los pacientes deben también ser aconsejados acerca de los resultados reproductivos utilizando espermias criopreservados y tejidos testiculares, de tal manera que puedan tomar una decisión informada acerca de buscar la preservación de la fertilidad. ♦

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; **67**: 7.
2. Flink DM, Sheeder J and Kondapalli LA: A review of the oncology patient's challenges for utilizing fertility preservation services. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2017; **6**: 31.
3. Gies I, De Schepper J and Toumaye H: Progress and prospects for fertility preservation in prepubertal boys with cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; **22**: 203.
4. Gilbert K, Nangia AK, Dupree JM et al: Fertility preservation for men with testicular cancer: is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? *Urol Oncol* 2018; **36**: 92.
5. Ferrari S, Paffoni A, Filippi F et al: Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2016; **33**: 29.

Enfermedades Urológicas en América: Una Actualización pediátrica



Brian Mattlaga, MD
aMPH Baltimore,
Maryland

El proyecto de Enfermedades urológicas en América (EUA) es

un esfuerzo financiado por NIDDK (Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales) encargado de cuantificar la carga de las enfermedades urológicas en la sociedad estadounidense. EUA se remonta a 2001, cuando el equipo del Dr. Mark Litwin cuantificó por primera vez la extensa carga demográfica de enfermedades urológicas en los Estados Unidos. En estos años desde que se emprendió la primera EUA, el trabajo visionario realizado por el Dr. Litwin y su grupo se ha convertido en el estándar de referencia sobre la prevalencia, incidencia, tratamiento e impacto económico de la enfermedad urológica en los Estados Unidos.

EUA continúa trabajando hacia varios objetivos importantes, incluyendo 1) proporcionar una

descripción de la demografía, incidencia, prevalencia y cambios en el tiempo de enfermedades urológicas benignas; 2) identificar la variación en los patrones de práctica médica; y 3) evaluar los resultados clínicos y económicos de las intervenciones terapéuticas.

El análisis para estas preguntas ahora es emprendida por una asociación de investigadores de la NIDDK, escuela de medicina de la Universidad Johns Hopkins y Sistemas Sociales y Científicos, Inc. Hemos divulgado previamente nuestros resultados relacionados con las enfermedades urológicas benignas, incluyendo la incontinencia urinaria, la hiperplasia prostática benigna y la nefrolitiasis. Ahora nos gustaría compartir una visión general de alto nivel de nuestros análisis más recientes sobre las 2 condiciones pediátricas importantes: la litiasis urinaria (LU) e hipospadias.

Es necesario caracterizar mejor ELU en los niños. Nuestra comprensión de los cálculos renales

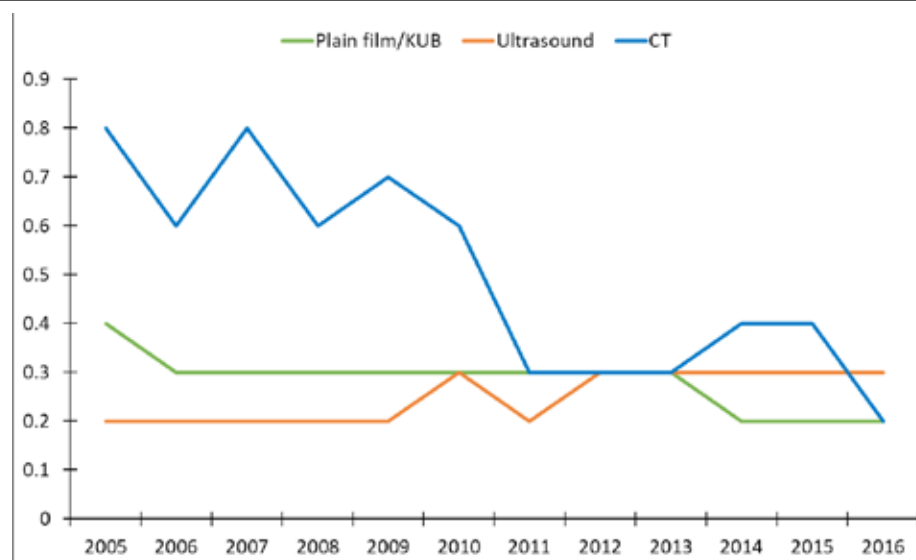


Figura 1. Tasa basada en la reclamación de procedimientos de imagen entre los niños con cálculos renales durante 120 días después del evento de cálculos renales. KUB, radiografía simple de riñones, uréteres y vejiga. CT, Tomografía computarizada.

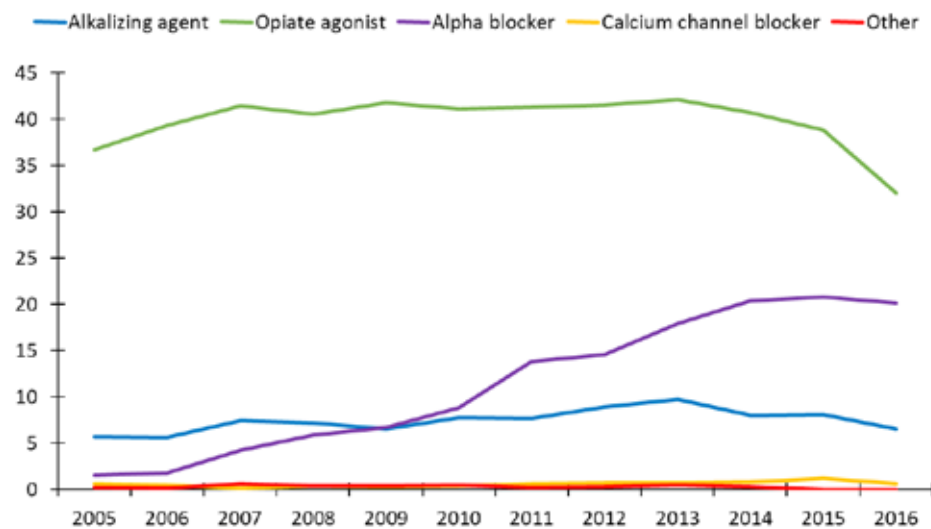


Figura 2. Prevalencia basada en la reclamación de cálculos renales por uso de medicamentos por clase de medicación entre los niños con cálculos renales durante 120 días después del evento de cálculos renales.

▼ Continúa en la página 13

Enfermedades Urológicas en América

▼ Continuación de la página 12

pediátricos actualmente está limitada, principalmente debido a la falta de conjuntos de datos de gran escala que caractericen la enfermedad de forma robusta y reflejen con precisión la prestación de atención médica. La literatura existente en ELU pediátrica ha utilizado los conjuntos de datos que pueden no representar el proceso mayor del tratamiento de ELU.

Más bien, los conjuntos de datos basados en reclamaciones pueden ser las fuentes de datos más completas disponibles para mejorar nuestra comprensión de la ELU pediátrica, ya que capturan la utilización de servicios de salud en todos los entornos, incluyendo pacientes hospitalizados, externos y en emergencias. Con ese fin, la EUA utilizó el conjunto de datos 2004-2016 Optum™ Clinformatics™ Data Mart (CDM), un conjunto de datos basado en reclamaciones privadas.

Durante el periodo estudiado en el análisis EUA hubo un aumento progresivo en ELU en niños. Las hembras fueron afectadas más comúnmente que los varones y los pacientes blancos más comúnmente que otras razas/etnias. Estos hallazgos son similares a los reportados por otros que investigan a esta población única.

Sin embargo, pudimos profundizar nuestro análisis y examinar los estudios

de imagen utilizados en el tratamiento de pacientes con ELU. Aunque hay preocupación por el uso excesivo de la tomografía computarizada entre los adultos formadores de piedra, entre la cohorte pediátrica encontramos que el ultrasonido fue el estudio de imágenes más comúnmente utilizado hasta el 2016 (Fig. 1).

Curiosamente, cuando examinamos los procedimientos quirúrgicos para los pacientes con ELU, encontramos que la ureteroscopia era el procedimiento más comúnmente realizado. La litotripsia de ondas de choque se empleó con menos frecuencia y su uso está disminuyendo. Este hallazgo es notable ya que históricamente se ha reportado que los niños experimentan resultados superiores cuando se les trata con litotripsia de ondas de choque en comparación con los adultos. Además, otros han reportado que el tamaño diminutivo del paciente pediátrico puede plantear problemas de instrumentación para la ureteroscopia. Sin embargo, a pesar de estos factores la tendencia mayor en el manejo quirúrgico de la piedra entre niños es la adopción cada vez más generalizada de ureteroscopia.

Por último, se reconoce cada vez más el potencial de uso excesivo de agentes opioides entre adultos con cálculos renales. El presente análisis de EUA halló que el medicamento recetado más comúnmente para los casos de ELU pediátrico fue un opioide (Fig. 2). Afortunadamente, sin embargo, la tasa de recetas de opiáceos disminuyó durante el

período de estudio.

La segunda condición pediátrica caracterizada por el EUA es hipospadias.

Actualmente, nuestra comprensión de la epidemiología, tratamiento y de los resultados clínicos asociados a hipospadias es limitada, y se ha informado predominante por instituciones únicas, geográficamente localizadas, y de centros de excelencia que pueden no reflejar la experiencia de mayor nivel poblacional.

Para el propósito del análisis de EUA de hipospadias se utilizó el conjunto de datos CDM. Uno de los grandes valores del MDL es su capacidad de rastrear a los pacientes longitudinalmente para que, por ejemplo, uno pueda seguir a un niño desde el momento en que se le diagnostica hipospadias hasta el tratamiento y luego hasta el resultado.

El análisis de EUA mostró que la prevalencia de hipospadias se mantuvo estable durante los años evaluados (2005 a 2014). Hipospadias fue una condición tratada principalmente con cirugía, pues la mayoría de los niños que recibían esta diagnosis experimentó terapia quirúrgica. Poco más del 5% de los niños sometidos a una reparación inicial de hipospadias experimentaron posteriormente otro procedimiento quirúrgico.

Curiosamente, aunque la mayoría de los niños experimentaron la reparación antes del año de edad, los que experimentaron la reparación después del punto de 1 año tenían un riesgo creciente de complicaciones y de cirugía subsecuente. Esto puede

deberse a un sesgo de selección, ya que los pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico más adelante en la vida pueden tener una variante más severa de hipospadias. La estimulación androgénica preoperatoria se puede utilizar antes de la reparación quirúrgica. Esto, también, fue asociado a un índice creciente de complicaciones y de procedimientos quirúrgicos secundarios, pero puede haber otra vez un sesgo de selección paciente presente.

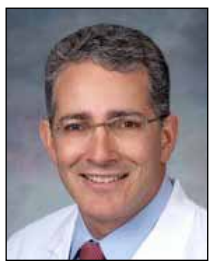
Desde las iteraciones iniciales de la EUA, publicadas en 2007 y 2012, se ha vuelto cada vez más evidente que hay una gran necesidad de entender mejor la calidad y el valor de la atención entregada a los pacientes con enfermedades urológicas. La mencionada selección de hallazgos de la EUA es sólo una pequeña parte de los hallazgos recogidos de estos análisis.

Para 2019 hemos priorizado la diseminación de los datos de EUA como un importante esfuerzo para ampliar la comprensión de la comunidad urológica de la carga social de enfermedades que nosotros, como urólogos, tratamos. En el próximo año, los hallazgos de la EUA se compartirán con la comunidad urológica a través de una variedad de avenidas, incluyendo publicaciones revisadas por pares, así como otras plataformas en línea.

Para más información, por favor visite

<https://www.niddk.nih.gov/aboutniddk/strategic-plans-reports/urologicdiseases-in-america>. ♦

Tendencias Nacionales y Variaciones en el Manejo de Reflujo Vesicoureteral



Andrew J. Kirsch, MD, FAAP, FACS



Michael L. Garcia-Roig, MD

Atlanta, Georgia

neonatal. En 2011 la Academia Americana de Pediatría (AAP) actualizó las guías de manejo de IVUf, en niños de 2 a 24 meses de edad.

La AAP recomienda realizar ultrasonido renal y vesical después de diagnosticar la primera IVUf y una cistouretrografía miccional (CUGM) después del segundo cuadro de IVUf o cuando el ultrasonido inicial muestre alguna alteración anatómica o hidronefrosis. Esta estrategia de manejo es controversial en la comunidad de urólogos pediatras debido a que retrasa potencialmente el diagnóstico de RVU, exponiendo al

El 30% a 50% de los niños con infección de vías urinarias febril (IVUf) tienen reflujo vesicoureteral (RVU), especialmente en el periodo

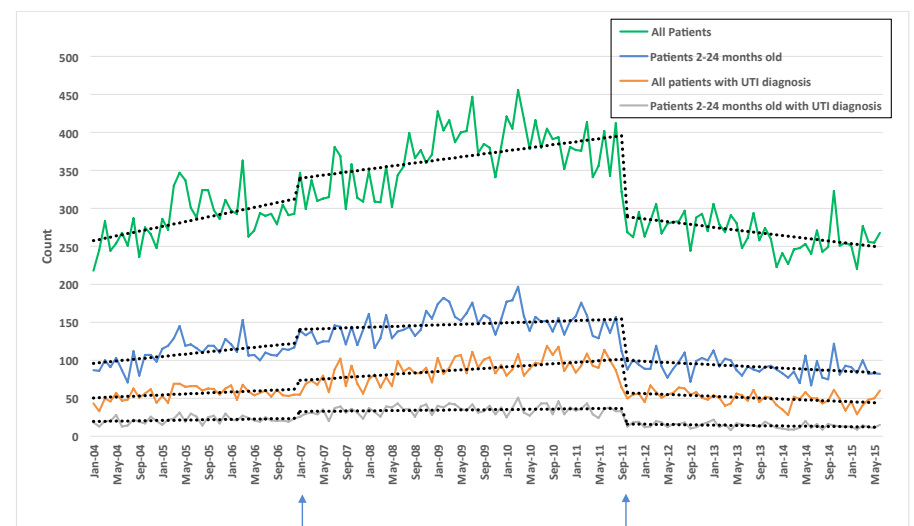


Figura 1. CUGM durante el periodo de estudio, separados por sub-poblaciones.

niño a una segunda IVUf que puede llevar a mayor frecuencia de cicatrices renales, disminución de la función renal, hipertensión y/o proteinuria después en la vida. Además, el menor diagnóstico de RVU puede

llevar a menos referencias de niños con disfunción vesical y intestinal concomitante.

Esta iteración de la pauta cambió

▼ Continúa en la página 14

Resección Transuretral de la Próstata Preservadora de Eyaculación

Continuación de la página 13

fundamentalmente el enfoque de los proveedores de atención primaria a los niños con un IVUF y dio lugar a un descenso inmediato y agudo en las solicitudes de CUGM en muchos hospitales infantiles independientes en todo Estados Unidos. La tendencia nacional se observó en un estudio que usaba datos de la *Pediatric Health Information System database* (Fig. 1). (1) La disminución se observó en todas las edades pediátricas (de 0 a 18 años) a pesar del grupo de edad objetivo de la guía de práctica de 2 a 24 meses de edad.

Además, la guía de manejo de 2011 dio lugar a una tendencia descendente significativa en los procedimientos para corregir el RVU, como la inyección endoscópica y el reimplante ureteral abierto, cuya declinación no alcanzó una meseta durante el período de estudio (Fig. 2). El reimplante asistido por robot aumentó después de 2011, pero sólo representa el 2% de todos los

procedimientos para RVU.

Una vez que un niño es diagnosticado con RVU, hay varias opciones de manejo igualmente apoyadas en las guías 2010 de la AUA sobre el manejo del RVU. La observación con o sin antibiótico profiláctico con la repetición periódica de CUGM en previsión de la resolución espontánea del RVU es una opción. El índice de RVU es una herramienta de estratificación de riesgo que estima la probabilidad de resolución espontánea de RVU en niños basándose en el grado de RVU, el género, la temporización del RVU y la presencia de anomalías anatómicas en la CUGM (Fig. 3). (2) Ha habido una preocupación reciente con respecto al impacto de profilaxis antibiótica de dosis baja a largo plazo debido a su efecto en el microbioma del niño, la mala adherencia generalmente de la familia a la profilaxis y la alta probabilidad de desarrollar resistencia a antibióticos.

Para las familias que eligen la corrección quirúrgica, las altas tasas de éxito se pueden alcanzar usando muchas opciones incluyendo la inyección endoscópica con el dextranomer/ácido hialurónico,

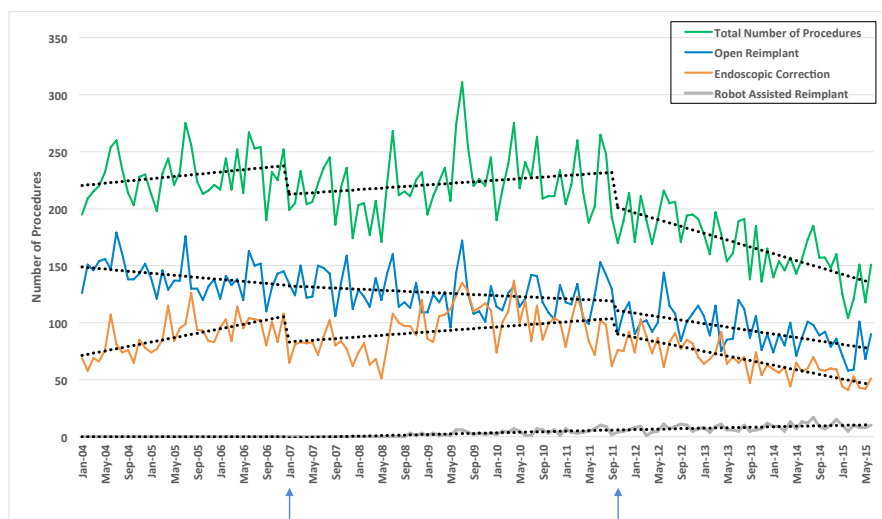


Figura 2. Procedimientos para RVU a lo largo del tiempo .

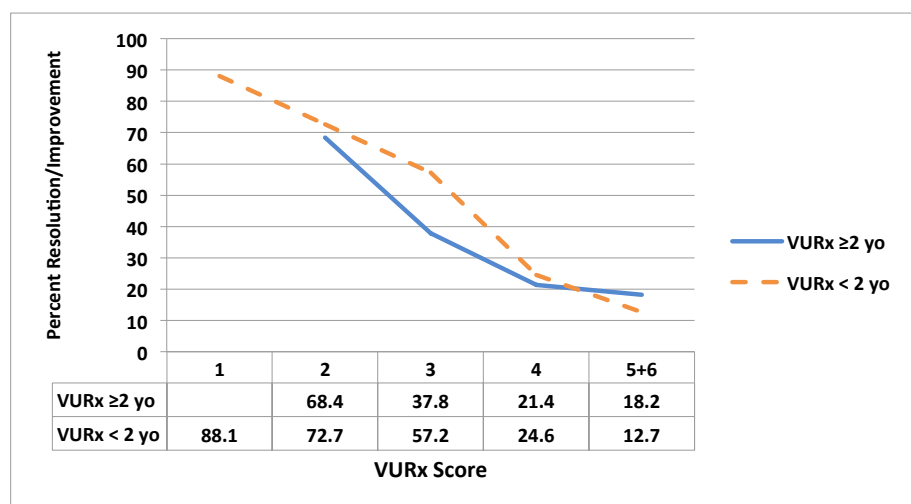


Figura 3. Puntaje del Índice de RVU index score con tasa de resolución asociada.

Robot-Assisted Laparoscopic Surgery

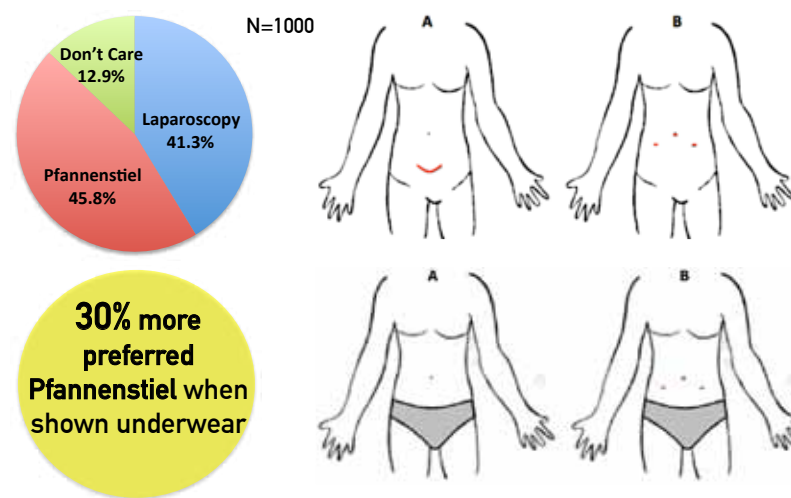


Figura 4. Incisiones de cirugía pélvica. Reimpresa con permisos. 6

o el reimplante ureteral abierto o asistido por robot. En los Estados Unidos, el reimplante abierto es el procedimiento más comúnmente realizado, seguido de la inyección endoscópica y la cirugía asistida por robot (Fig. 2). Una gran serie reciente de niños sometidos a reimplante ureteral abierto mostró una tasa de éxito radiográfico del 94%. (3)

La inyección endoscópica tiene una tasa de éxito superior al 93% cuando se realiza utilizando la técnica de implante de doble Hidrodistensión para todos los grados RVU, excepto el grado V. (4) Un estudio prospectivo multicéntrico reciente de reimplante asistido por robot demostró un 94% tasa de éxito. (5) Así, hay varias alternativas para la corrección quirúrgica del reflujo vesicoureteral, todas consideradas opciones aceptables para el paciente apropiadamente seleccionado.

En la familia que decide proceder a la corrección quirúrgica, la mejor elección de procedimiento es en última instancia el que el cirujano este más cómodo realizando. Una consideración adicional para las familias que proceden a la corrección quirúrgica es la ubicación de las cicatrices.

Se informó un cuestionario colaborativo terciarizado (*crowdsourced*) de casi 1.000 encuestados sobre la preferencia de cicatrices para los procedimientos de urología pediátrica comunes después de describir las opciones para la ubicación de la cicatriz (abierta vs laparoscópica) y las morbididades asociadas de las incisiones abiertas como más dolor, más larga hospitalización y potencial de mayor sangrado. (6) Cuando se pidió a los encuestados que eligieran entre los puertos laparoscópicos abdominales

estándar o una incisión de Pfannenstiel para la cirugía de RVU, aproximadamente la mitad eligió una incisión de Pfannenstiel a pesar del potencial de aumento la morbilidad y la convalecencia prolongada para la cirugía abierta (Fig. 4). Este número aumentó a aproximadamente 70% sobre la laparoscopia cuando se mostraron incisiones ocultas debajo de la ropa interior.

A pesar de nuestra inclinación hacia los procedimientos mínimamente invasivos, la incisión más pequeña puede no ser siempre la incisión preferida por el paciente, particularmente en la niñez cuando el dolor, la duración de la estancia hospitalaria y la pérdida de sangre pueden ser casi equívocos entre los abordajes. La discusión de las opciones de tratamiento debe incluir ubicación de la cicatriz, longitud y relación con la ropa interior.

El manejo del reflujo puede ser frustrante para los urólogos debido a la multitud de opciones de tratamiento igualmente aceptadas, todas con buenos resultados. Nuestro enfoque ha evolucionado con el tiempo. La inyección endoscópica con dextranomer/ácido hialurónico se utiliza para la mayoría de los casos, ya que tiene una alta tasa de éxito después de un tratamiento cuando se utiliza la técnica de implantación de doble hidrodistensión y se evita la cirugía más invasiva para la mayoría de los niños. La cirugía abierta se utiliza en niños con RVU grado V, aquellos con anatomía compleja y los niños más pequeños (menos de 1 año de edad). La cirugía robot-asistida se considera para los niños más viejos con la anatomía compleja tal como megaureter refluente,

Resección Transuretral de la Próstata Preservadora de Eyaculación

▼ Continuación de la página 14

duplicación ureteral o los divertículos parauretrales grandes, o para éstos en quienes la inyección endoscópica o la cirugía abierta ha fallado.

En conclusión, el péndulo ha oscilado agresivamente hacia un manejo más conservador de la RVU

como lo demuestra la disminución nacional en los estudios de CUGM y la cirugía RVU desde las guías de 2011 de IVU de la AAP. El impacto de este cambio en la práctica tendrá sobre la salud renal a largo plazo es una interrogante persistente entre los urólogos pediátricos, y se requieren esfuerzos continuos de investigación para responder a esta pregunta y resolver el debate. ♦

1. Garcia-Roig M, Travers C, McCracken CE et al: National trends in the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2018; **199**: 287.
2. Garcia-Roig M, Ridley DE, McCracken C et al: Vesicoureteral Reflux Index: predicting primary vesicoureteral reflux resolution in children diagnosed after age 24 months. *J Urol* 2017; **197**: 1150.
3. Nelson CP, Hubert KC, Kokorowski PJ et al: Long-term incidence of urinary tract infection after ureteral reimplantation for primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2013; **9**: 92.
4. Kaye JD, Srinivasan AK, Delaney C et al: Clinical and radiographic results of endoscopic injection for vesicoureteral reflux: defining measures of success. *J Pediatr Urol* 2012; **8**: 297.
5. Boysen WR, Akhavan A, Ko J et al: Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): outcomes and complications. *J Pediatr Urol* 2018; **14**: 262.
6. Garcia-Roig ML, Travers C, McCracken C et al: Surgical scar location preference for pediatric kidney and pelvic surgery: a crowd-sourced survey. *J Urol* 2017; **197**: 911.

¿HAS Leído?



Daniel Shoskes, MD
Cleveland, Ohio

Tucker J, Fischer T, Upjohn L et al: Ingredientes farmacéuticos no aprobados incluidos en suplementos dietéticos asociados a advertencias de la administración de alimentos y medicamentos de EE. UU. *JAMA Netw Open* 2018; **1: e183337.**

Desde mediados de los años noventa los suplementos dietéticos no han sido regulados por la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos, con varias consecuencias perjudiciales involuntarias para los pacientes. Suplementos que tienen beneficios reales a veces fallan cuando los ingredientes reales no están presentes en las cápsulas. Además, algunos suplementos son acentuados con productos farmacéuticos reales que pueden causar efectos secundarios dañinos (por ejemplo, testosterona oral) o interacciones medicamentosas (por ejemplo, Sildenafil con nitroglicerina).

En este estudio se extrajeron datos del centro para la evaluación e investigación de fármacos de la FDA, base de datos de 2007 a 2016 de Productos Contaminados Comercializados como Suplementos Dietéticos CDER de 2007 a 2016. Durante este período 776 suplementos dietéticos adulterados fueron identificados por la FDA y 146 empresas de suplementos dietéticos fueron

implicados.

La mayoría de estos productos fueron comercializados para mejorar la función sexual (353 [45,5%]), perder peso (317 [40,9%]) o aumentar masa muscular (92 [11,9%]), con 157 productos adulterados (20,2%) que contenían más de 1 ingrediente no aprobado. Los adulterantes más comunes fueron sildenafil para suplementos de mejora sexual (166 de 353 [47,0%]), sibutramina en suplementos para perder peso (269 de 317 [84,9%]) y esteroides sintéticos o similares a los suplementos para aumentar la masa muscular (82 de 92 [89,1%]).

En los últimos años (2014-2016) 117 de 303 muestras adulteradas (38,6%) se identificaron mediante muestreo en línea y 104 (34,3%) se identificaron mediante examinación de envíos internacionales. Desde farmacias canadienses falsas hasta suplementos contaminados, es nuestro trabajo ayudar a los pacientes a entender los riesgos que están tomando.

Sosland R, Kowalik CA, Cohn JA et al: Barreras no clínicas para el cuidado de pacientes neurogénicos sometidos a una compleja reconstrucción urológica. *Urology* 2018; doi: 10.1016/j.urology.2018.08.047.

Las cirugías complejas son lo suficientemente difíciles de lograr cuando los pacientes cumplen plenamente con los medicamentos y cuidados postoperatorios. Como hemos sabido durante mucho tiempo en el mundo del trasplante

renal, las cargas financieras y socioeconómicas asociadas a la enfermedad renal terminal tienen que ser tratadas de frente para prevenir la pérdida del injerto debido al incumplimiento intencional o involuntario y a la falta de seguimiento.

Los autores estudiaron a pacientes adultos con vejiga neurogénica que experimentaban reconstrucción genitourinaria para enfermedad benigna. En sus 49 pacientes la distancia media del hospital fue de 111 millas, el 35% tenía mala alfabetización sanitaria y sólo el 31% había completado la preparatoria. Las complicaciones quirúrgicas ocurrieron en 76% y la tasa de readmisión a 1 mes fue del 22%, aunque no se mostró una correlación estadística con factores no clínicos en esta cohorte.

Este estudio destaca la importancia de un enfoque de equipo coordinado que logre optimizar la llegada del paciente a la sala de operaciones y luego es educado y cumple después de la cirugía, utilizando materiales apropiados para la educación.

Nead KT, Wehner MR and Mitra N: El uso de declaraciones de "tendencia" para describir resultados estadísticamente no significativos en la literatura oncológica. *JAMA Oncol* 2018; doi:10.1001/jamaoncol.2018.4524.

Mis colegas y aprendices saben que nada me enciende más en el Club de revistas o en las conferencias que cuando la declaración "tendencia hacia la significancia" se utiliza cuando el

valor p está por encima del nivel de significancia preestablecido. Implícito en esta afirmación matemáticamente insignificante es si tan sólo tuvieran un tamaño de muestra ligeramente más alto, entonces el Santo Grial de $p < 0,05$ podría haber sido alcanzado.

De hecho, es tan probable que un estudio totalmente alimentado se aleje de la significancia. Un valor p sólo mide el error alfa (tipo 1) y se basa en las diferencias de medias (o cualquiera que sea la métrica de la tendencia central) y la desviación estándar (u otra métrica de variación). Un resultado experimental en $p = 0.09$ no es más biológico significativo que uno en $p = 0,15$. ¿Cuán generalizado es el uso del término?

En este estudio, los autores revisan los artículos de investigación originales publicados de noviembre 2016 a octubre 2017 en varias revistas de Oncología (por ejemplo, *Journal of the National Cancer Institute*, *Journal of Clinical Oncology*®) para identificar el uso de "tendencia a la significancia" para identificar hallazgos no significativos. En general, el 8,7% de los 722 artículos utilizaron al menos una declaración de tendencia y hubo 125 instancias en los artículos 63. Los valores p reales se presentaron sólo 86 veces y un asombroso 8,1% tenía un $p > 0,5$. Los autores afirman que debemos desacentuar los valores de p y cambiar a la relevancia clínica del hallazgo (por ejemplo, la magnitud del resultado junto con los intervalos de confianza). ¡Apoyo la noción! ♦