



EDITORIAL



**Alejandro R. Rodríguez,
M.D.**
Secretario General CAU
Rochester, New York

La Confederación Americana de Urología continúa trabajando rumbo a su próximo congreso que se realizará del 21 al 24 de Octubre del 2020, en Guayaquil - Ecuador. Ya se puede acceder a la página web del congreso a través de la WEB CAU (www.caunet.org)

El día 26 de Noviembre del 2019, se realizó el primer concurso inter-sociedades de residentes, "Camino a CAU Guayaquil 2020", a través de la Aula Virtual CAU, organizado por el Director de la Oficina de Residentes, el Dr. Fernando Santomil. En esa oportunidad contamos con la participación de residentes de la Sociedad Uruguaya de Urología y

la Sociedad Argentina de Urología, quienes realizaron presentaciones acerca del cáncer localizado de próstata. El evento fue visto en vivo por Urólogos en diferentes países a través del AULA VIRTUAL. Seguiremos apoyando la educación médica continua online del más alto nivel.

Continuando con el apoyo a los residentes y las jóvenes promesas iberoamericanas, quisiera mencionar que el Primer Curso Internacional sobre Laparoscopia Básica organizado por el IRCAD Latinoamérica, la Sociedad Brasileña de Urología y la CAU, en Barretos - Brasil, tuvo una gran acogida por nuestras sociedades y miembros afiliados. Las 42 becas disponibles para el curso fueron adjudicadas a través de nuestras

sociedades afiliadas.

Continuamos fortaleciendo las excelentes relaciones con el AUA, a través de su Secretario General, el Dr. John Denstedt, y la asistente del Secretario General para Latinoamérica y el Caribe, la Dra. Angela Smith. Queremos hacerles recordar que pueden acceder tanto a las guías clínicas del AUA en español, así como la información para pacientes del Urology Care Foundation, a través de nuestra página web (sección CAU EDUCACION).

Asimismo, quiero informarles del siguiente curso de adiestramiento en Endourología organizado por la AUA, la Sociedad Mexicana de Urología, el Colegio Mexicano de Urología, y la CAU, que se realizará el 21 y 22 de Febrero del 2020 en la Ciudad de

México.

Los invito a participar del Congreso de la AUA que se realizará en Washington D.C. del 15 al 18 de Mayo del 2020. Durante este evento se realizará, la sesión conjunta de la AUA y la CAU. Esta sesión plenaria es la más concurrida año tras año y la primera colaboración académica en congresos internacionales con presencia CAU. Tendremos información detallada del programa científico en los próximos meses.

En nombre del comité ejecutivo, directores de grupos de trabajo, directores e integrantes de las oficinas de la CAU, les deseo unas felices fiestas y un prospero año nuevo 2020. ♦

Mejoras en la Recurrencia del APE después de Prostatectomía: Estudio NRG 0534 SPPORT



**Leonard G. Gomella,
MD, FACS**
Philadelphia,
Pennsylvania

El estudio NRG
Oncology/RTOG
0534 SPPORT

(Estudio fase III con un curso corto de deprivación androgénica con radioterapia en ganglios pélvicos o sólo lecho prostático en pacientes con cáncer de próstata y elevación de antígeno prostático específico (APE) después de prostatectomía radical) inició en 2008 y cerró en 2015 logrando la inclusión de 1.792 pacientes.¹ En el análisis intermedio el estudio demostró que el agregar un curso corto de terapia de deprivación androgénica (TDA) a la radioterapia del lecho prostático y ganglios linfáticos pélvicos extendían significativamente la supervivencia libre de progresión.

El empleo de la radioterapia (RT)

post-prostatectomía ha aumentado dramáticamente y es el pilar en la terapia de salvamento para hombres con APE detectable persistentemente o con un aumento tardío de APE sin evidencia obvia de metástasis. Múltiples estudios han demostrado resultados alentadores con este abordaje.

La radioterapia de salvamento en el lecho prostático (RTSLP) sola ha mostrado resultados con cerca del 70% de estado libre de progresión (ELP) con índice de respuesta completa (disminución del APE a niveles indetectables) después de la RT de salvamento de 70% a 80% y con respuestas durables observadas en el 30% a 40% de los pacientes.

El beneficio al agregar la terapia hormonal a la radioterapia postoperatoria ha sido demostrado en estudios como el NRG/RTOG 9601 y en el GETUG-AFU 16. En el NRG/RTOG 9601 los resultados a 12 años demostraron que agregando

bicalutamida a la radioterapia de salvamento mejoró la supervivencia general en un 23% comparada con placebo.² También disminuyó las muertes relacionadas a cáncer de próstata en un 51% y disminuyó la incidencia de metástasis a distancia en un 37% vs control.

El estudio GETUG-AFU 16 aleatorizó pacientes post prostatectomía radical con APE de 0.2 a 2.0 ng/ml en grupos de RT de salvamento con o sin 6 meses de un análogo LHRH adyuvante, concurrente y adyuvante.³ Demostró una mejoría en el estado libre de progresión bioquímica y clínica a 5 años. Cabe destacar que no se permitió la radiación ganglionar electiva en ninguno de estos estudios.

El NRG/RTOG 0534 no tenía la intención de determinar la eficacia de la RT sola sobre la observación. El estudio fue diseñado para determinar si la proporción de respuestas durables en el escenario de la recurrencia de APE posterior a la prostatectomía radical podía mejorar al alterar el abordaje terapéutico, mediante el uso de un curso corto de TDA con o sin la extensión de campos de RT a los

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

**VOLUME 12 | ISSUE 12
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

Mejoras en la recurrencia de APE después de Prostatectomía

▼ Continuación de la página 1

ganglios linfáticos.

Los criterios de inclusión del estudio SUPPORT fueron que los ganglios linfáticos fueran negativos para adenocarcinoma de la próstata en aquellos tratados con prostatectomía radical; APE post-prostatectomía de 0.1 ng/ml o menor que 2.0 ng/ml; estadio patológico T₁N₀/N_x o T₂N₀/N_x, con o sin márgenes positivos; Gleason 9 o menor. En este estudio aleatorizado con 3 brazos, los pacientes podían recibir radioterapia del lecho prostático (RTLTP) solamente, RTLTP con un curso corto de terapia de privación androgénica (CCTDA) o RTLTP con CCTDA y radioterapia de ganglios linfáticos pélvicos (RTGLP).

La TDA consistió en un bloqueo androgénico completo con un análogo LHRH y un antiandrógeno no esteroideo oral. El curso corto de TDA fue de 4 a 6 meses, iniciando 2 meses antes y durante la RT. La radiación al lecho prostático fue de 64.8 a 70.2 Gy y hacia los ganglios linfáticos pélvicos de hasta 45 Gy. El estado libre de progresión fue el punto final primario. Los hallazgos iniciales del estudio SPPORT fueron presentados por primera vez en la reunión anual de la ASTRO (*Sociedad Americana de Radiación y Oncología*) del 2018 por el Dr. Allan

Pollack, SPPORT PI, después de un análisis positivo en el intermedio temprano (ver Apéndice).

Los eventos adversos fueron graduados utilizando el CTCAE v 3.0. Los índices de efectos secundarios severos (grado 3 o mayor) fueron bajos en todos los grupos de tratamiento. Durante el tratamiento los efectos adicionales principales derivados de la RTGLP se relacionaron con los eventos de la sangre/médula ósea. En los efectos a largo plazo de la sangre/médula ósea también fueron ligeramente mayores en el brazo tratado de ganglios linfáticos, aunque solo para eventos grado 2+ (4.1%) y no grado 3+ (1.1%).

Estos son los primeros hallazgos aleatorizados que demuestran que los resultados de extender la radioterapia de salvamento para cubrir los ganglios linfáticos pélvicos produce una reducción significativa temprana en cuanto a la progresión cuando se combina con la TDA de corto plazo. Otro hallazgo importante de estudio SPPORT es que el curso corto de TDA es un componente clave en el manejo de pacientes con signos de recurrencia después de la prostatectomía.

Los estudios preliminares del estudio SPPORT darán mayor sustento a las siguientes guías clínicas de la AUA/ASTRO acerca del empleo de la radioterapia postoperatoria después de la prostatectomía radical.⁴ Estas guías indican que los médicos deben ofrecer radioterapia de salvamento a

pacientes con recurrencia local o de APE después de la prostatectomía radical en quienes no hay evidencia de enfermedad metastásica a distancia y que los médicos deben ofrecer terapia hormonal a pacientes tratados con radioterapia de salvamento (APE postoperatorio de 0.20 ng/ml o mayor).

EL SPPORT es apenas el segundo estudio que busca específicamente la adición de un curso corto de TDA a la radiación en hombres después de prostatectomía. El seguimiento mayor logrará elucidar la magnitud de las diferencias en las metástasis a distancia y la libertad de progresión cuando se comparen los brazos con o sin radioterapia a ganglios pélvicos.

Los estudios que se encuentran en curso por la NRG y otros podrían permitir la selección personalizada de la terapia hormonal u otras terapias utilizando clasificadores genéticos, así como las nuevas herramientas de imagen para mejorar la estratificación de riesgo, mejorar la selección de pacientes para la terapia

postoperatoria y mejorar también la focalización de la radiación postoperatoria.

Patrocinado por el Subsidio/Grant UIOCA180868 (NRG Oncology Operations), UIOCA180822 (NRG Oncology SDMC), UGICA189867 (NCORP) y U24CA180803 (ROC) del National Cancer Institute.

Premiado como mejor póster en la reunión de este año de la AUA en Chicago, Illinois. ♦

1. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00567580.
2. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR et al: Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; **376**: 417.
3. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G et al: Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomized, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 747.
4. Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK et al: Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: ASTRO/AUA guideline amendment 2018-2019. *J Urol* 2019; **202**: 533.

Apéndice. Hallazgos iniciales del estudio NRG/RTOG 0534

- A los 5 años de seguimiento después del tratamiento, los índices de ELP en el análisis intermedio del grupo fueron de 71.1% para la RTLTP sola, 82.7% para el grupo de RTLTP más TDA y 89.1% para la RTGLP más RTLTP más TDA.
- En hombres elegibles seguidos por hasta 8 y 10 años, se encontraron metástasis a distancia en 45 pacientes en el brazo de solo RTLTP, 38 pacientes en el brazo de RTLTP más TDA y 25 pacientes en el brazo de RTGLP más RTLTP más TDA.
- Los índices de metástasis a distancia fueron significativamente menores después del abordaje de 3-tratamientos comparado con la RTLTP sola y comparado con el de RTLTP más TDA.

Las células tumorales circulantes son un fuerte predictor de la supervivencia cáncer-específica en cáncer de vejiga no invasor a músculo



Gian Maria Busetto, MD



Francesco Del Giudice, MD



Ettore De Berardinis, MD

Roma, Italy

El cáncer de vejiga no invasor a músculo (CVNIM) es una mezcla heterogénea de tumores asociados a altas tasas de recurrencia (30% a 80%) y progresión (25% a 50%), dependiendo del perfil de riesgo, que conduce a la muerte por

cáncer después del tratamiento de preservación de la vejiga dentro de 5 años en aproximadamente 16% a 23% de los casos. Su comportamiento clínico es a menudo difícil de predecir, e incluso pacientes tratados con dosis de mantenimiento por 1-3

años con bacilo Calmette-Guérin según las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología, tienen un pronóstico heterogéneo.

Hasta la fecha, la estratificación pronóstica a nivel individual se basa en Puntuaciones de riesgo de EORTC y CUETO. (1) Está surgiendo evidencia de que los modelos de puntuación actuales no pueden predecir con precisión el curso de la enfermedad individual de CVNIM y no reflejan el tratamiento óptimo de los pacientes de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales. (2) Además, en la era de la medicina de precisión es inconcebible que la estratificación del

riesgo pueda ignorar las características moleculares del cáncer, y la imprecisión de estas herramientas de riesgo basadas en características patológicas y clínicas combinadas pone de relieve la necesidad de biomarcadores moleculares capaces de personalizar los tratamientos.

Las células tumorales circulantes (CTC) se consideran sustitutos para la propagación metastásica temprana de la enfermedad y existe un interés significativo en su papel pronóstico en diferentes tipos de cáncer, incluido el cáncer de vejiga. (3) Además, la caracterización molecular de las CTC puede representar una herramienta para investigar el mecanismo básico de la biología del cáncer, ya que las CTC tienen el potencial de proporcionar información sobre la heterogeneidad intratumoral y la evolución tumoral.

Realizamos un estudio

▼ Continúa en la página 3

Las células tumorales circulantes

▼ Continuación de la página 2

observacional prospectivo en 102 pacientes con tumor de células transicionales T1G3 de alto riesgo confirmado patológicamente, tratado en nuestra institución entre septiembre de 2010 y enero de 2013 de acuerdo con las guías internacionales estándares (resección transuretral del cáncer de vejiga [RTUTV] seguida por repetición de la RTUTV e inducción más mantenimiento con bacilo de Calmette-Guérin por 1 a 3 años.

El seguimiento del paciente se planificó con cistoscopia y citología urinaria cada 3 meses y tomografía computarizada contrastada cada 12 meses. Las CTC se aislaron antes de la primera RTUTV de 7,5 ml de sangre tomada en tubos de extracción de sangre a través de CellSearch® system CellSave de acuerdo con las instrucciones del fabricante. (4) Habíamos demostrado previamente que la presencia de incluso una sola CTC esta asociada significativamente con menos tiempo hasta la primera recurrencia (TPR) y tiempo hasta la progresión (THP) en una mediana de seguimiento de 24 meses, lo que atestigua por primera vez la poderosa predicción de la recurrencia y progresión de la enfermedad

proporcionada por las CTC. (5) Se reportan los resultados actualizados y el análisis maduro de supervivencia cáncer específica (SCE) y resultados de supervivencia global (SG) en una mediana de seguimiento de 63 meses.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir la información pertinente del estudio. La asociación entre las variables fue probada por la prueba chi-cuadrada de Pearson o la prueba exacta de Fisher. La supervivencia se calculó por el método de límite de producto de Kaplan-Meier. La prueba de rango de registro se utilizó para evaluar las diferencias entre los subgrupos.

Los modelos de riesgo proporcional de Cox univariado se construyeron utilizando el género, la edad, la presencia de CTC, CIS, invasión linfocelular (LVI), multifocalidad y tamaño tumoral como covariables para TPR, supervivencia libre de metástasis (SLM), THP, tiempo a segunda recurrencia (TSR), SG y SCE. La significancia se definió en el nivel $p \leq 0.05$.

También se desarrolló un modelo de riesgo proporcional de Cox multivariado utilizando regresión escalonada (selección hacia adelante) seleccionando las variables predictivas que fueron significativas en el análisis univariado. El límite de entrada y el límite de eliminación fueron $p=0.05$ y $p=0.10$, respectivamente. El análisis

Tabla. Modelo de riesgo proporcional Cox multivariante

	HR (95% CI)	Valor p
TPR:		
CTC (si vs no)	4.26 (2.13-8.52)	<0.0001
Multifocalidad(si vs no)	2.96 (1.31-6.85)	0.009
LVI (si vs no)	2.17 (1.09-4.30)	0.03
TSR:		
CTC (si vs no)	3.53 (1.81-6.87)	<0.0001
Multifocalidad(yes vs no)	3.48 (1.21-9.96)	0.02
LVI (si vs no)	2.42 (1.25-4.70)	0.009
THP:		
CTC (si vs no)	7.32 (3.29-16.27)	<0.0001
CIS (si vs no)	2.81 (1.27-6.19)	0.01
Multifocalidad(si vs no)	No applicable	<0.001
SLM:		
CTC (si vs no)	18.75 (6.01-58.47)	<0.0001
edad	1.08 (1.01-1.16)	0.03
SG:		
CTC (si vs no)	3.68 (1.81-7.51)	<0.0001
edad	1.07 (1.02-1.23)	0.008
SCE:		
CTC (si vs no)	13.68 (4.27-43.80)	<0.0001
Sexo (femenino vs masculino)	3.20 (1.03-9.90)	0.04

estadístico se realizó con SPSS® versión 21.0.

En la población del estudio se encontraron CTCs en 20 de 102 (20%) Pacientes. La mediana del número de CTC fue 1 (rango 1 a 50). La mediana de seguimiento de este análisis final fue de 63 meses (rango 11 a 90). Los pacientes vivos al final del estudio fueron seguidos durante

al menos 61 meses. El análisis de Kaplan-Meier reveló una correlación entre los CTC y la supervivencia a largo plazo. El análisis final sustentó los resultados obtenidos en una mediana de seguimiento de 24 meses que muestra un valor p estadísticamente significativo para el tiempo hasta la primera recurrencia ($p < 0.0001$), tiempo hasta la segunda recurrencia ($p < 0.0001$) y tiempo hasta la progresión ($p < 0.0001$).

La presencia de al menos 1 CTC se asoció claramente con una supervivencia más corta libre de metástasis ($p < 0.0001$), supervivencia específica del cáncer ($p < 0.0001$) y supervivencia global ($p < 0.0001$, ver figura).

El análisis multivariable confirmó que en comparación con las variables predictivas estándar (multifocalidad, CIS, invasión linfocelular), los CTC tienen el mayor impacto pronóstico negativo para todos los resultados analizados (TPR HR 4.26, 95% CI 2.13-8.52, $p < 0.0001$; TSR HR 3.53, 95% CI 1.81-6.87, $p < 0.0001$; THP HR 7.32, 95% CI 3.29-16.27, $p < 0.0001$; SLM HR 18.75, 95% CI 6.01-58.47, $p < 0.0001$; SCE HR 13.68, 95% CI 4.27-43.8, $p < 0.0001$; SG HR 3.68, 95% CI 1.81-7.51, $p < 0.0001$).

Los puntos de atención en este análisis multivariable son el seguimiento a largo plazo y el número adecuado de eventos de

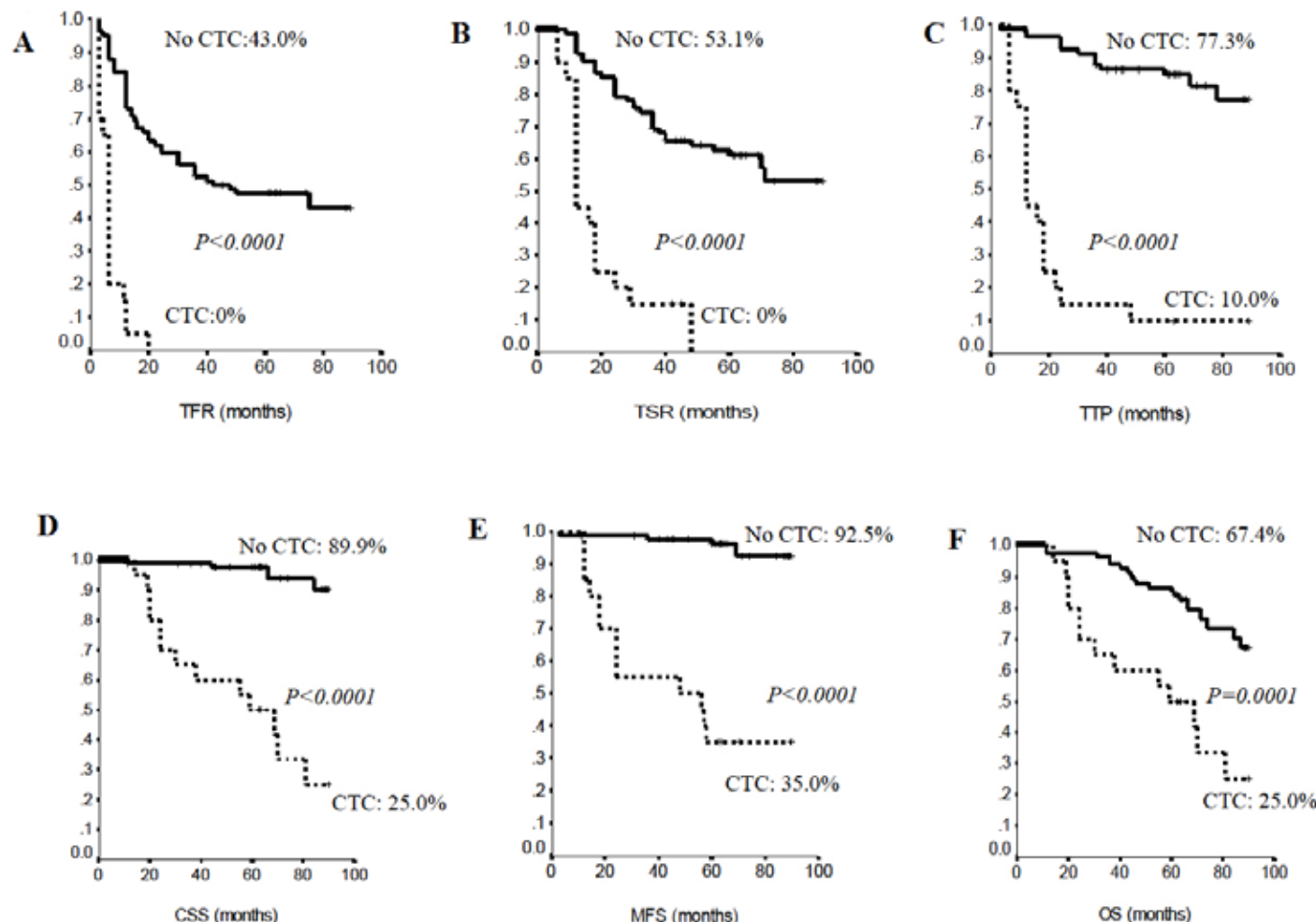


Figura. Curvas Kaplan-Meier para TPR (A), TSR (B), THP (C), SCE (D), SLM (E) y SG (F).

Las células tumorales circulantes

▼ Continuación de la página 3

resultados (ver tabla). Estos resultados sugieren que algunos pacientes con TIG3 CVNIM podrían tener una enfermedad sistémica clínicamente indetectada que indique los CTC como una herramienta útil para mejorar los algoritmos de estratificación de riesgo utilizados actualmente. La estratificación precisa del riesgo proporcionada por

el análisis de CTC también podría ser esencial para determinar la mejor estrategia de vigilancia para los pacientes después del diagnóstico.

En conclusión, se podría recomendar un seguimiento más cercano, una cirugía radical mas temprana o incluso un tratamiento sistémico para pacientes con CVNIM positivo para CTC. Con mejoras en las técnicas de laboratorio, la enumeración y caracterización molecular de las CTC puede permitir la vigilancia en tiempo real de los

cambios dinámicos de la enfermedad y facilitar la individualización de los tratamientos para pacientes con CVNIM de alto riesgo.

Premiado como mejor cartel en el Reunión de este año de la AUA en Chicago, Illinois. ♦

1. Babjuk M, Böhle A, Burger M et al: EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017; **71**: 447.
2. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L et al: EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression and disease specific and overall survival in non-muscle invasive stage Ta-T1 urothelial bladder can-

cer patients treated with 1-3 years of maintenance bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2016; **69**: 60.

3. Soave A, Riethdorf S, Dahlem R et al: A non-randomized, prospective, clinical study on the impact of circulating tumor cells on outcomes of urothelial carcinoma of the bladder patients treated with radical cystectomy with or without adjuvant chemotherapy. *Int J Cancer* 2017; **140**: 381.
4. Riethdorf S, O'Flaherty L, Hille C et al: Clinical applications of the CellSearch platform in cancer patients. *Adv Drug Deliv Rev* 2018; **125**: 102.
5. Gazzaniga P, de Berardinis E, Raimondi C et al: Circulating tumor cells detection has independent prognostic impact in high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Cancer* 2014; **135**: 1978.

Similitudes genómicas entre cáncer de pene y otros cánceres provocados por el VPH



Barrett McCormick, MD



Jad Chahoud, MD

Houston, Texas

Si bien es poco frecuente en los Estados Unidos, el carcinoma de células escamosas (CCE) del pene (P) tiene una incidencia mucho mayor en Asia y África, con un promedio del 50% de estos casos atribuidos al virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH). (1) Además, la recaída después del tratamiento primario es especialmente preocupante ya que faltan alternativas fiables de segunda línea. En pacientes con enfermedad ganglionar patológicamente positiva con progresión después de la terapia neoadyuvante inicial, la mediana de supervivencia global para aquellos que reciben terapias de salvamento es de 5,6 meses. (2) Por lo tanto, las terapias empíricas son relativamente inútiles en esta enfermedad rara.

También tenemos una comprensión limitada del proceso de la enfermedad CCEP a nivel molecular e inmunológica. La falta de blancos moleculares conocidos representa una brecha en nuestro conocimiento que hasta ahora ha sido prohibitiva en el desarrollo de terapias personalizadas para los pacientes. Estudios anteriores han

identificado alteraciones en varios genes incluyendo TP53, inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina 2A (CDKN2A) y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa subunidad catalítica alfa (PIK3CA), pero estos estudios han sido limitados por el tamaño pequeño de muestra, variabilidad en los métodos de análisis molecular y un número limitado de casos positivos de VPH.

Buscamos mejorar esta comprensión realizando la secuenciación completa de exoma en nuestra cohorte CCEP en colaboración con nuestros colegas en la sección de oncología quirúrgica de cabeza y cuello en el MD Anderson Cancer Center en Houston, Texas. Consultamos nuestra base de datos de pacientes con CCEP y lo comparamos con el banco de datos de tejido congelado de nuestra institución para identificar candidatos iniciales para un estudio posterior. Luego identificamos pacientes que tenían muestras congeladas de su CCEP, así como una muestra de tejido normal. El estado del VPH se confirmó utilizando el sistema automatizado de reacción en cadena cobas® aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (USFDA). Realizamos la secuenciación completa del exoma utilizando ADN genómico del tumor y emparejamos muestras normales.

Nuestra población de estudio tenía una mediana de edad de 61 años. La mayoría de los pacientes tenían al menos 1 factor de riesgo para el CCEP, incluida la falta de circuncisión neonatal (82%), antecedentes de consumo de tabaco (65%) y fimosis

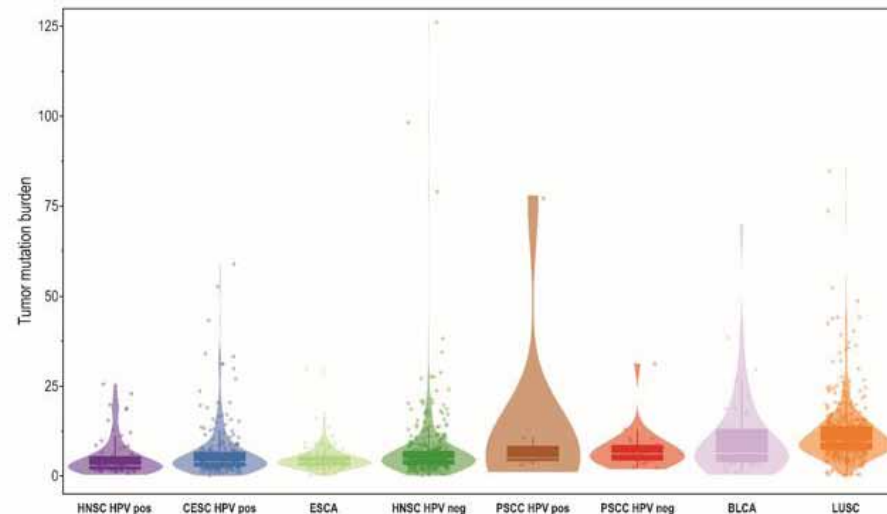


Figure 1. Comparación de CMT entre tipos de CCEP y otros tipos de cancer dirigibles a ICI. CESC, CCE cervical. ESCA, SCC esofágica. BLCA, carcinoma de vejiga. LUSC, CCE Pulmón.

crónica (38%). En general, el 75% del grupo de estudio tenía enfermedad de riesgo intermedio o alto y el 30% eran positivos para el VPH.

Nuestros resultados de secuenciación genómica demostraron varios hallazgos interesantes. La

carga mutacional tumoral (CMT) ha surgido como un predictor de actividad para los inhibidores de punto de control inmune (ICI)

▼ Continúa en la página 5

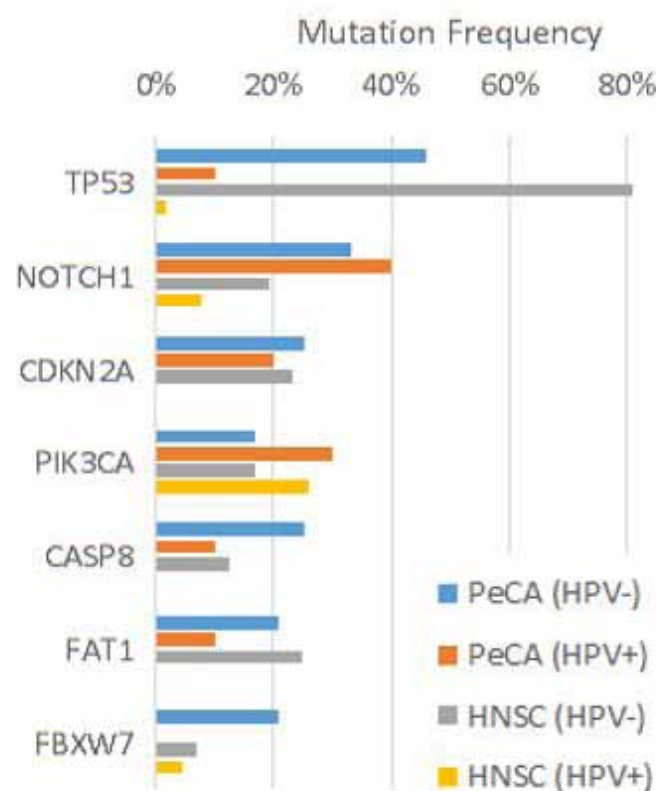


Figure 2. Frecuencia de mutación entre genes mutados en CCEP y otros SCC.

Similitudes genómicas entre cáncer de pene

▼ Continuación de la página 4

combinados en otros sitios de la enfermedad. Cuando examinamos la CMT de nuestras muestras no encontramos diferencia entre los tumores positivos y negativos al VPH, similar a la evidencia publicada anteriormente para otros cánceres relacionados con el VPH. También observamos que, en comparación con los datos publicados de otros sitios de CCE, la CMT era similar a otros tumores para los que las terapias ICI ya están aprobadas como una opción de manejo (fig. 1).

Además, las mutaciones recurrentes más comunes fueron en los genes TP53, NOTCH1, CDKN2A y PIK3CA. Sin embargo, se encontraron genes adicionales como TP53, FAT1, caspasa 8 (CASP8) y dominio repetido WD y f-box que contiene 7 (FBXw7) de manera más proporcional en los casos negativos al VPH.

Nuestros hallazgos se compararon con estudios recientes de

análisis genómicos pan-CCE de diferentes sitios anatómicos que mostraron hallazgos similares en nuestros patrones de mutación en comparación con los observados para los SCC de cabeza y cuello (HNSC). (3) Sin embargo, observamos que la mutación NOTCH1 era mutado a un ritmo más alto en CCEP en comparación con los SCC de cabeza y cuello, mientras que otras mutaciones ocurrieron a una tasa similar (fig. 2).

Además, estas mutaciones de NOTCH1 en CCEP son mutaciones de pérdida de función, similares a las de HNSC. Anteriormente se creía que las mutaciones de pérdida de la función no eran blancos desde un punto de vista terapéutico. Sin embargo, Sambandam et al mostraron recientemente que la inhibición de PI3K/mTOR conduce a la apoptosis celular en los entornos in vitro e in vivo en CCE de cabeza y cuello con mutaciones de pérdida de función NOTCH1. (4) Este trabajo ha informado un ensayo clínico utilizando el inhibidor pan-PI3K/mTOR bimiralisib oralmente

disponible en CCE refractario o metastásico de cabeza y cuello con pérdida de mutaciones de función NOTCH1 (NCT03740100).

¿Qué significa esto para nuestros pacientes? Nuestros datos sugieren que el cáncer de pene presenta alteraciones genéticas similares a las de algunos de los tipos de CCE más frecuentes, como los cánceres de pulmón y cabeza y cuello. Por lo tanto, los conocimientos de investigación adquiridos en estos otros tipos de cáncer pueden ser traducibles a CCEP. Algunas de estas similitudes pueden sugerir un papel en la inmunoterapia en pacientes con CCEP. Si tiene éxito, los ensayos clínicos en curso que evalúen esto ayudarán a ampliar las opciones de tratamiento para este cáncer mortal raro.

Además, el descubrimiento de mutaciones novedosas candidatas a ser blancos terapéuticos como NOTCH1 que se están estudiando actualmente en el entorno de ensayo debería proporcionar respuestas valiosas a la viabilidad de un ensayo clínico similar que explore esta

opción en el ámbito CCEP. Los resultados de este estudio, así como otros ensayos cruciales como el ensayo InPACT5 nos proporcionarán información invaluable para ayudar en el tratamiento más exitoso de los pacientes con cáncer de pene en el futuro.

Premiado como mejor cartel en la reunión de este año de la AUA en Chicago, Illinois. ♦

- Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL et al: Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; **20**: 145.
- Wang J, Pettaway CA and Pagliaro LC: Treatment for metastatic penile cancer after first-line chemotherapy failure: analysis of response and survival outcomes. *Urology* 2015; **85**: 1104.
- Campbell JD, Yau C, Bowlby R et al: Genomic, pathway network, and immunologic features distinguishing squamous carcinomas. *Cell Rep* 2018; **23**: 194.
- Sambandam V, Frederick MJ, Shen L et al: PDK1 mediates NOTCH1-mutated head and neck squamous carcinoma vulnerability to therapeutic PI3K/mTOR inhibition. *Clin Cancer Res* 2019; **25**: 3329.
- Canter DJ, Nicholson S, Watkin N et al: The International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT): rationale and current status. *Eur Urol Focus* 2019; **5**: 706.

Marihuana, Estrés oxidativo Alto y Disfunción Espermática: un Matrimonio Desagradable



Jorge, Hallak, MD, PhD
Sao Paulo, Brasil

EL Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2019 honró el trabajo de 3 científicos

quienes contribuyeron de forma independiente para dilucidar como es que las células se ajustan para disminuir los niveles de oxígeno, uno de los mecanismos más adaptativos para la vida, descubriendo como es que las células censan y responden a la disponibilidad de oxígeno.

Cuando los niveles de oxígeno atmosférico suben estrepitosamente, la complejidad de la vida en la tierra se detona. Antes, cuando el oxígeno era escaso durante billones de años, los microbios y animales en los océanos poseían un metabolismo anaeróbico y puede ser que encontrarán el oxígeno problemático, pero no tóxico. Sin embargo, al cambiar a la respiración aeróbica, los animales ganaron una ventaja metabólica enorme como la cantidad de energía que las células

podrían producir por cada ciclo de respiración, aumentándola casi 20 veces.

La energía extra pudo haber sido potencializada a su mayor complejidad durante el periodo Cambriano (hace 540 millones de años), como el incremento de la biomasa, mejoras en los sistemas celulares, estructuras corporales más complejas y la capacidad de movimiento de energía intensa, depredación y reproducción, y particularmente reproducción sexual. Estas criaturas tuvieron que adaptarse a los niveles de oxígeno en aumento en su entorno y crear mecanismos de defensa para balancear los efectos negativos de estas poderosas moléculas.

Por lo tanto, la forma en que los organismos manejan el oxígeno y aprenden a evitar el peligroso efecto asociado con el, ha sido desde tiempos inmemoriales un reto de vida y muerte para las células y los sistemas biológicos, pero también el elemento clave para la adaptación, supervivencia y evolución.

El oxígeno se convierte en

impar instantáneamente al perder 1 electrón, volviéndose química y radicalmente descontrolado, las estructuras inestables que son altamente reactivas con las moléculas alrededor ahora son conocidas como especies reactivas de oxígeno (ERO). Los espermatozoides humanos son particularmente susceptibles al daño peroxidativo ya que contienen una concentración extremadamente alta de ácidos grasos poliinsaturados (mayores del 50% de ácido dosahexenóico) y poseen una habilidad limitada para la reparación de membrana. Cualquier

esperma defectuoso o inmaduro puede generar una especie reactiva de oxígeno mitocondrial o de membrana plasmática, principalmente un anión superóxido (O₂⁻) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂), pero también un hidroxilo (OH⁻) y radicales de hipoclorito (OHCl⁻), entre otros. El estrés oxidativo ocurre cuando la concentración de oxidantes excede a los antioxidantes.¹

Por otro lado, en un meta-análisis de regresión, la calidad del

▼ Continúa en la página 6

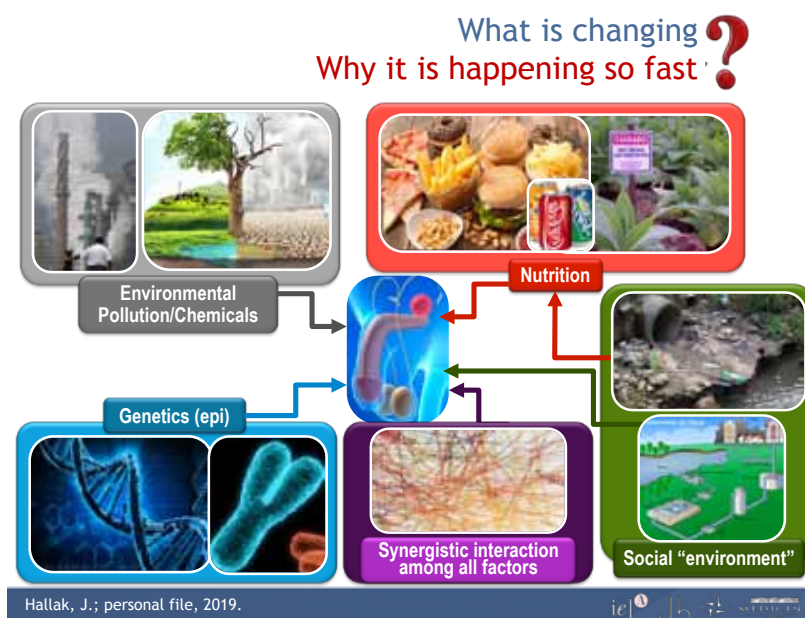


Figura 1. Factores que afectan la salud reproductiva de los hombres asociados con una disminución en la calidad general del semen

Marihuana y la Salud Masculina

▼ Continuación de la página 5

esperma presentó una disminución del 59.3% en 244 estimaciones del conteo total de espermias móviles en 43,000 hombres en 85 estudios, en solo un periodo de 38 años.² La conclusión fue que “debido a las serias consecuencias en la Salud Pública de estos resultados en cuatro continentes, la investigación para identificar las causas de esta disminución rápida y consistente, son obligatoriamente urgentes”.

Ciertamente, uno no puede culpar de este decremento en la calidad de espermias a la evolución, ya que está sucediendo rápidamente. La falla biológica de la reproducción comprende una gran variedad y cada vez más temas, como el social, ambiental y la contaminación del aire, estilo de vida, nutrición, medicamentos, el uso de alcohol, tabaco y otras drogas, xenobióticos y susceptibilidad epigenética (fig. 1).³ Estos cofactores deben estar asociados con el diagnóstico clásico conocido de la disfunción reproductiva masculina, incluyendo varicocele, infecciones genitales, anomalías endocrinas, inmunológicas, anatómicas, azoospermia obstructiva y no obstructiva, y genética.

El tercer elemento crucial para nuestra discusión es, obviamente, el surgimiento del consumo de marihuana, se estima que hay más de 250 millones de consumidores a nivel mundial. Lo que es preocupante es que cada vez más adolescentes y adultos jóvenes en edad reproductiva representan la mayor parte de este incremento exponencial de consumo, considerada por algunos como un hábito relajante e inofensivo, comparada con el “verdadero daño” que ocurre solo de forma anecdótica con el fumar cigarrillos.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la marihuana y el tabaco en la función testicular y espermática y su relación con el hipogonadismo y la fertilidad masculina. El estudio de cohorte fue realizado en un periodo de 18 años con hombres de 18 a 59 años de edad quienes acudieron para una evaluación andrológica y reportaron el consumo de marihuana y tabaquismo. Estos sujetos fueron pareados por edad y comparados con otros 3 grupos de 1) hombres fértiles (candidatos a vasectomía quienes habían tenido descendencia en el último año y sin factores de riesgo para disfunción testicular),

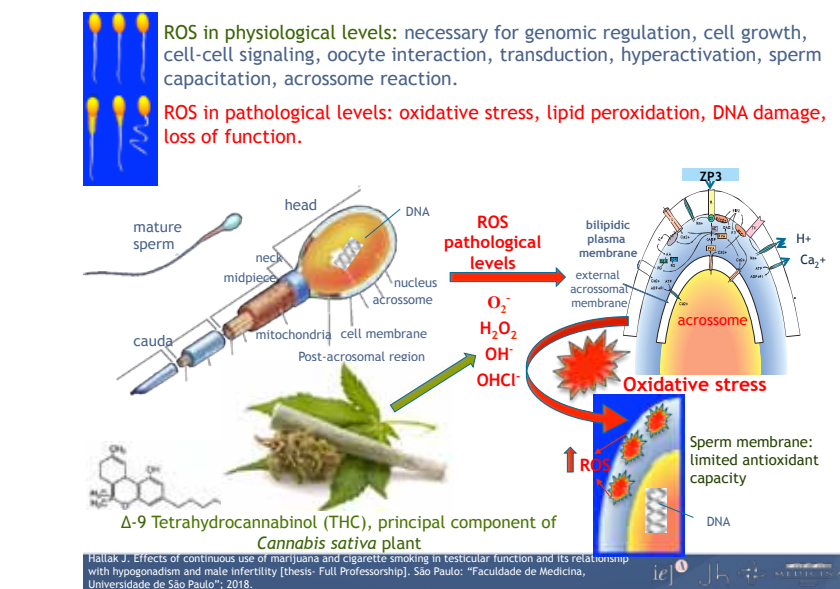


Figura 2. ERO y espermias, niveles fisiológicos y patológicos y el consumo de marihuana.

2) hombres infértiles (12 o más meses intentando un embarazo sin conseguirlo) y 3) hombres quienes reportaron solamente el consumo de tabaco.

Más de 1,000 hombres entraron al estudio, pero el punto de dificultad fue para los consumidores de marihuana para que se apegaran y aceptaran la evaluación. Por cada individuo que firmó el consentimiento informado y aceptó el estudio, más de tres se negaron a hacerlo. Los argumentos de rechazo y no firmar el consentimiento informado incluyeron la negación, como “no creo que este estudio hará alguna diferencia para mí” y “tampoco hará que me detenga” así como “no causa ningún daño”.

Además, muchos solo colectaron una muestra inicial para el análisis de semen “solo para ver que todo estuviera bien” y no completaron el resto de las pruebas, la exploración física o los cuestionarios.

Debido a que la evaluación espermática completa requería de 2 y frecuentemente 3 muestras separadas, el apego de los pacientes que consumían marihuana no fue fácil.

Con otros grupos, incluyendo los fumadores de cigarrillos, el índice de abandono fue mucho menor. Se realizó una historia clínica completa (incluyendo para los fumadores de tabaco y marihuana, edad de inicio, tiempo de consumo, cantidad) así como anamnesis y exploración física, incluyendo volumen testicular (con orquímetro y/o ultrasonido), presencia de varicocele, perfil hormonal y 2 análisis de semen completos (OMS).

Los marcadores bioquímicos de función espermática y pruebas testiculares, incluyendo la actividad de la creatininkinasa, anticuerpos anti-esperma, especies reactivas a oxígeno (ERO, luminol) y fragmentación

de DNA (SCSA®) se realizaron en el Centro de Androciencia, Ciencia e Innovación en Andrología; Laboratorio de Alta Complejidad Clínica e Investigación en Andrología, en Sao Paulo, Brasil. Adoptamos criterios estrictos de exclusión para neutralizar cualquier potencial confusor y factores de riesgo asociados que pudieran interferir con los resultados. El estudio fue controlado por edad, índice de masa corporal, varicocele, leucocitospermia, espermias inmaduros y anticuerpos anti esperma.

Los efectos de fuentes externas de ERO como las células espermáticas inmaduras, espermatozoides defectuosos, presencia de gotas citoplásmicas o leucocitos fueron neutralizados o distribuidos de manera equitativa entre los grupos. Los 622 hombres fueron subdivididos en grupos de marihuana (74), consumidores de tabaco (144), infértiles (125) y fértiles (279).

Los niveles seminales de ERO fueron 21 veces mayores en el grupo de marihuana ($\times 10^4$ cpm/20 $\times 10^6$ espermias) comparados con los grupos de consumo de tabaco y fértiles ($p < 0.01$). Comparado con los grupos de marihuana y tabaco, el primero obtuvo los peores parámetros de semen incluyendo la concentración espermática, conteo total de espermias, conteo total de espermias progresivos, motilidad progresiva y morfología espermática según los criterios estrictos de la OMS (todos $p \leq 0.01$).

El mecanismo fue identificado como la inducción de estrés oxidativo mediante la generación de ERO intracelular por el tetrahidrocanabinol (THC), el mayor componente de la marihuana (fig.2). La calidad general del semen en el grupo de consumo de marihuana fue similar a aquel de la población infértil, con la excepción

de niveles mucho más altos de ERO. Notablemente, el índice de azoospermia no obstructiva en el grupo de marihuana (8,2%) también fue similar a aquel encontrado en el grupo infértil (9,4%) y mucho mayor que los controles (1,6%). El volumen testicular en el grupo de marihuana fue menor que en los controles y similar a la población infértil por orquímetro ($p < 0.01$).

En conclusión, la marihuana y el tabaco son deletéreos para la función testicular y espermática, pero la marihuana causa un daño más severo a la función espermática mediante la generación intracelular de ERO. El consumo intenso de marihuana podría asociarse con el incremento al quintuple de ERO comparado con los controles. Este estudio continuó después del AUA2019 y ahora está completo con resultados actualizados y la información de la fragmentación de DNA y niveles hormonales.

A la luz de estos hallazgos novedosos pero perturbadores, el uso de marihuana recreacional debe ser obviamente reconsiderada hasta que la ciencia pueda dar información más clara al público, profesionales de la salud, autoridades de gobierno y los creadores de políticas. El papel de cada cannabinoides en la función testicular y espermática debe ser objeto de un mejor discernimiento, con el apoyo de estudios in vitro e in vivo.

Premiado como mejor póster en la reunión de este año de la AUA en Chicago, Illinois. ♦

Patrocinado por el Androscience, Science and innovation Center in Andrology: High-Complexity Clinical and Research Andrology Laboratory.

* Correspondence: hallakj@androscience.com.br

- Aitken RJ, Clarkson JS and Fishel S: Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biol Reprod* 1989; **40**: 183.
- Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A et al: Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017; **23**: 646.
- Hallak J, Veras MM and Saldiva PHN: How environment and air pollution disrupt spermatogenesis and male reproductive health: a mechanistic approach. In: *Bioenvironmental Issues Affecting Men's Reproductive and Sexual Health*. Edited by SC Sikka and WJG Hellstrom. London: Elsevier 2018; chapt. 1, pp 5-31. Available at <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801299-4.00001-3>.
- Hallak J: Effects of continuous use of marijuana and cigarette smoking in testicular function and its relationship with hypogonadism and male infertility, unpublished data. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo 2018.

Mala salud bucal asociada a peor toma del injerto y mayor morbilidad del sitio después de la uretroplastía con injerto de mucosa bucal



Shyam Sukumar, MD



Carlos A. Pagan, MD



Steven B. Brandes, MD

New York, New York

Los injertos de mucosa bucal (IMB) son el material de injerto estándar para la reconstrucción uretral. La “toma” del injerto depende de la calidad de la cama huésped y de las características intrínsecas del injerto nativo. Si bien la dependencia de la toma del injerto a las características de la cama huésped ha sido reconocida durante mucho tiempo, ha habido un mínimo énfasis en la calidad del injerto como un factor que influye en la imbibición y la inosculación.

Después de la uretroplastía los urólogos reconstructivos rutinariamente obtienen una cistouretrografía miccional (CUGM) a las 2 a 3 semanas postoperatorias. Una “fuga” en este estudio postoperatorio generalmente se cree que es por mala toma de injerto (y no mala sutura). Por lo tanto, comprender los innumerables factores que influyen, incluidos los factores intrínsecos al injerto en sí, se vuelve primordial.

Las propiedades de IMB que facilitan la toma son un epitelio grueso y una lámina propia fina. Sin embargo, la calidad de los IMB

cosechados puede ser variable, ya que se relaciona con factores como la elasticidad, integridad y grosor. Se desconoce el efecto de la salud dental y oral en la calidad de IMB y posterior toma de injerto. Además, si bien se ha investigado a fondo el efecto de factores como el cierre del sitio de cosecha bucal en la morbilidad oral, (1) se desconoce el papel de la salud bucal preoperatoria en el dolor posterior postoperatorio del sitio de cosecha y la morbilidad.

Realizamos un estudio prospectivo aprobado por el comité de revisión institucional de pacientes sometidos a uretroplastia de sustitución con injertos bucales para estenosis uretral (figs. 1 y 2). Durante las citas preoperatorias, y en los postoperatorios día 1 y 3 semanas, administramos cuestionarios validados de salud bucal y dental a todos los pacientes, incluyendo el Kayser-Jones Brief Oral Health Status Examination (BOHSE), (2) forma corta del Cuestionario de Dolor McGill (McGill) y Perfil de Impacto en la Salud Bucal: Formulario Corto

(OHIP 14). También se utilizó un cuestionario no validado oral de medida de resultados notificados por el paciente (OMRNP).

Las dimensiones y medidas de la boca se obtuvieron preoperatoriamente. CUGM postoperatorio se evaluó para detectar fuga o sin fugas a las 3 semanas. La histología de cada IMB cosechada fue evaluada por un patólogo del personal (CAP) utilizando un ocular calibrado para medir el grosor de cada capa anatómica y para calificar el injerto en base a un índice de mucositis oral validado. (3)

Nuestro estudio tuvo varios hallazgos interesantes. Establecimos una línea base para indicadores de salud bucal preoperatorios y parámetros anatómicos faciales normativos relevantes para la cosecha de injertos, datos importantes que faltan en la literatura actual. La

apertura máxima media de la boca es de unos 5 cm y se aproxima estrechamente a la distancia media desde la comisura oral hasta la articulación temporomandibular de 4,9 cm. Por lo tanto, se pueden esperar injertos más pequeños cuando la distancia máxima de apertura es limitada.

Se estableció la elasticidad esperada del injerto, un factor importante relevante para la uretroplastía (especialmente para las estenosis más largas). El delta medio para la longitud fue del 16,8% y el delta medio para la anchura fue del 23%. Por lo tanto, exceder estos parámetros al evaluar las dimensiones de la brecha a salvar puede ser potencialmente problemático.

Informamos del espesor microscópico promedio de cada capa

▼ Continúa en la página 8

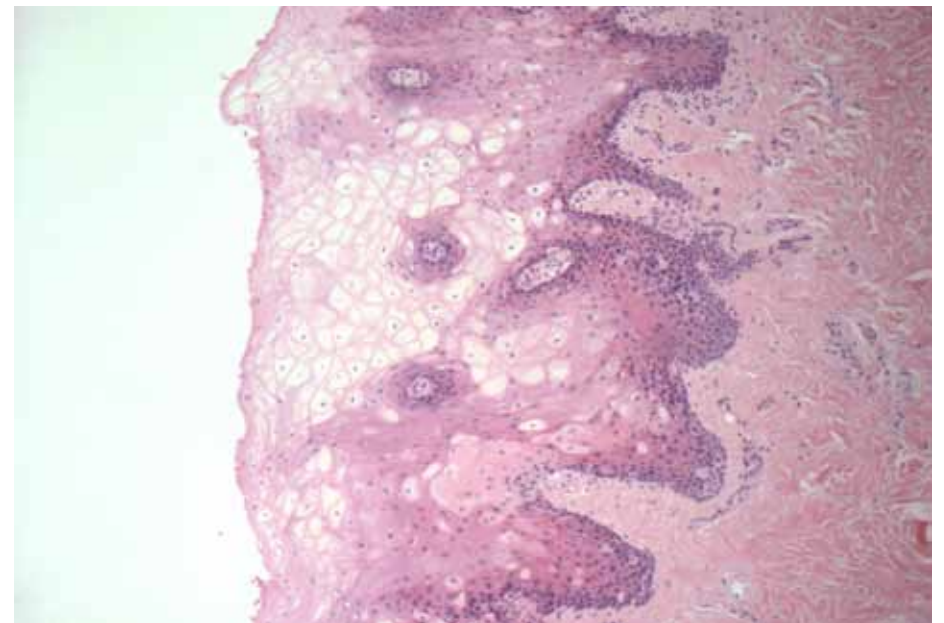


Figura 3. Injerto de mucosa bucal con mucositis leve y edema escamoso.

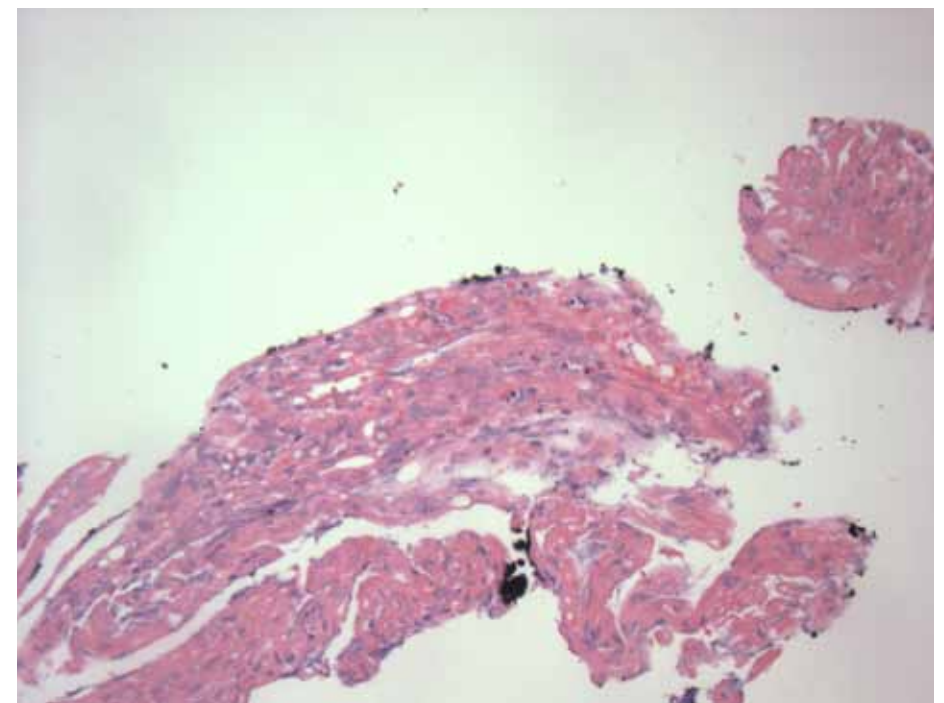


Figura 4. Espécimen de la mucosa bucal con mucositis grave que incluye evidencia de restos ulcerados de mucosa escamosa con glóbulos rojos, fibrina y neutrófilos.



Figura 1. Cortesía de Enzo Palminteri.

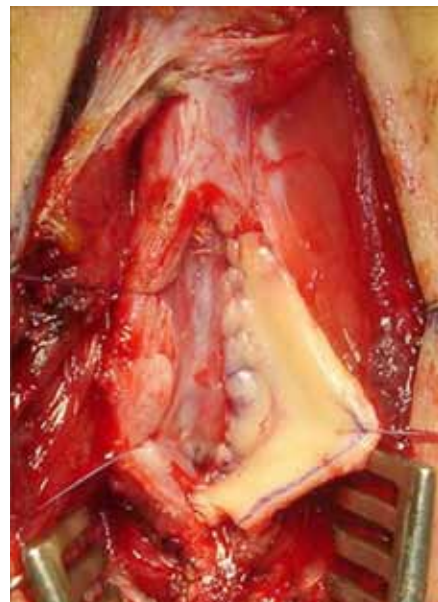


Figura 2. Cortesía de Enzo Palminteri.

La uretroplastía con injerto de mucosa bucal

▼ Continuación de la página 7

de un injerto bucal desgrasado, con epitelio 568,8 micras, lámina propia 160,4 micras y submucosa 958,0 micras. Clínicamente observamos que el único paciente de nuestra serie con una fuga en la CUGM de 3 semanas también tenía el mayor

espesor submucoso de 1.900 micras. La puntuación media de mucositis oral en nuestro estudio fue de 1.52, lo que indica un nivel de inflamación oral más alto de lo esperado en la población de pacientes que presentan estenosis uretral (figs. 3 y 4). Esto plantea la posibilidad de un fenómeno potencial de efecto de campo de inflamación epitelial sistémica en esta población. Por último, observamos una asociación anecdótica entre el uso de prótesis dentales (2 pacientes)

y las puntuaciones más altas (peores) OMRNP en la semana postoperatoria 3.

Es importante señalar que se trata sólo de un estudio piloto y que estos resultados quedan por confirmar en un estudio multiinstitucional más amplio. Actualmente estamos acumulando pacientes de múltiples instituciones para tal estudio y esperamos reportar nuestros hallazgos en un futuro cercano.

Premiado como mejor cartel en

la reunión de este año de la AUA en Chicago, Illinois. ♦

1. Wong E, Fernando A, Alhasso A et al: Does closure of the buccal mucosal graft bed matter? Results from a randomized controlled trial. *Urology* 2014; **84**: 1223.
2. Kayser-Jones J, Bird WF, Paul SM et al: An instrument to assess the oral health status of nursing home residents. *Gerontologist* 1995; **35**: 814.
3. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME et al: Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer* 1992; **69**: 2469.

Asociación de las Guías de Manejo de Infección de Vías Urinarias con tamizaje para reflujo vesicoureteral



Ted Lee, M
Ann Arbor, Michigan

En 2011, la Academia Americana de Pediatría (AAP) emitió guías de manejo que recomendaban no usar cistouretrografías miccionales rutinarias (CUGM) en niños de 2 a 24 meses que presenten infección del tracto urinario febril, y en su lugar recomiendan obtener ultrasonido, reservando pruebas cistouretrográficas de vacío para circunstancias específicas.

Examinamos los resultados asociados con estas directrices en 1) patrones de diagnóstico entre niños con reflujo vesicoureteral subyacente (RVU) y 2) tasas de detección de reflujo vesicoureteral por cistouretrograma miccional de tamizaje realizado para todos los niños. Hemos planteado la hipótesis de mejor tasa de detección de reflujo vesicoureteral a expensa de obtener diagnósticos tardíos entre niños con reflujo vesicoureteral.

Utilizando Clinformatics® Data Mart, una base de datos nacional de reclamaciones de 75 millones de personas, identificamos niños menores de 2 años diagnosticados con reflujo vesicoureteral después del cistouretrograma miccional inicial de enero de 2007 a diciembre de 2016. Se registraron todos los encuentros con los principales códigos de diagnóstico de infección del tracto urinario o pielonefritis en pacientes ambulatorios, del departamento de urgencias (DU) y hospitalizados. Los niños con códigos de diagnóstico para

los cuales se realizan rutinariamente cistouretrografías miccionales a pesar de la ausencia de infección del tracto urinario (por ejemplo, mielomeningocele, obstrucción de la unión ureteropelvic, válvulas uretrales posteriores) fueron excluidos del análisis.

Los resultados de interés incluyeron 1) número de días sin haber sido diagnosticados definidos como el período entre el encuentro asociado a la infección inicial y la fecha de diagnóstico de RVU, 2) múltiples encuentros en DU dentro de días no diagnosticados (ya que los encuentros ambulatorios ocurren con frecuencia sin infección activa y los encuentros en el DU típicamente preceden a la estancia hospitalaria) y 3) la tasa de detección de reflujo vesicoureteral por cistouretrograma miccional solicitado según trimestre del año.

En septiembre de 2011 se publicaron los análisis de series de tiempo interrumpido de un solo grupo evaluados para detectar las diferencias en las tendencias de los días no diagnosticados y la tasa de detección de la RVU antes y después de la publicación de las directrices de la AAP de 2011. Las pruebas de chi cuadrado de Pearson se utilizaron para evaluar la asociación entre los encuentros con múltiples infecciones asociadas a la disfunción eréctil antes y después de la publicación de las directrices de la AAP de 2011.

Entre 2,997 niños con nuevos diagnósticos de RVU, 2,077 y 920 fueron diagnosticados durante los períodos pre-AAP y post-AAP, respectivamente. Hubo un aumento significativo en la tendencia de días sin diagnosticar entre los períodos

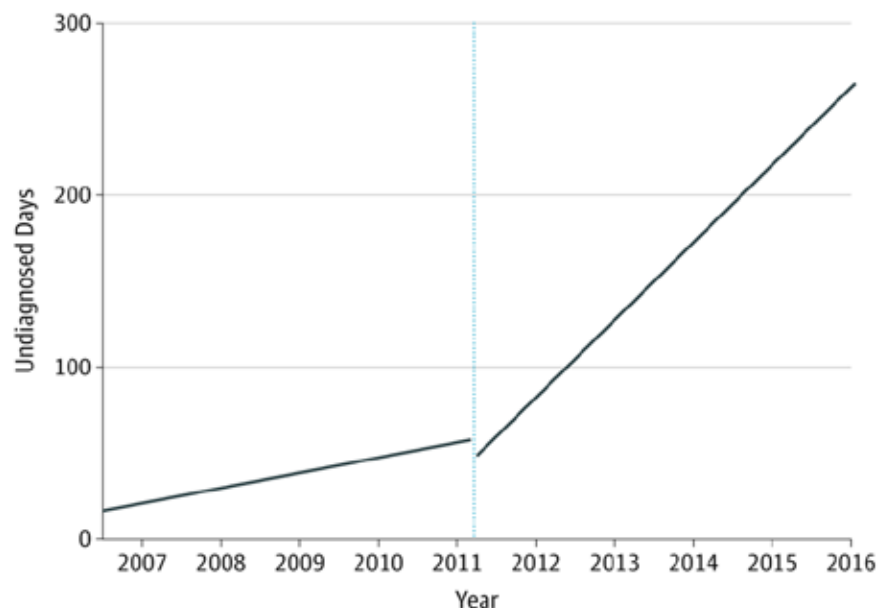


Figura 1. Días no diagnosticados entre niños con RVU. Los datos mostrados representan un cambio en el número medio de días entre el encuentro asociado a la infección inicial y la fecha del diagnóstico de RVU por trimestre en las cohortes anteriores a AAP y post-AAP.

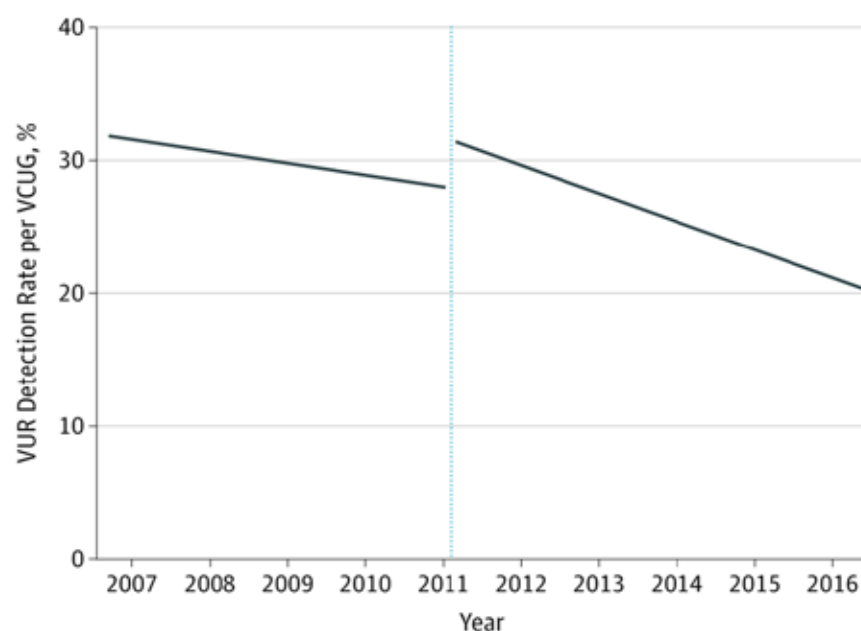


Figura 2. Tasa de detección de RVU por CUGM de tamizaje. Los datos mostrados representan un cambio en la tasa de detección de RVU por CUGM de cribado por cuartil en cohortes anteriores a AAP y post-AAP. La tasa de detección global fue del 24%. No hubo diferencia significativa entre las cohortes.

pre-AAP y post-AAP (cambio en la pendiente 1,4%; IC del 95%: 0,33 a 2,54; $p = 0,01$). El análisis de las series temporales interrumpidas se muestra en la figura 1. El número medio (DE) de días sin diagnosticar

aumentó de 49 (8) días justo antes de la publicación de las directrices de la AAP de 2011 a 186 (30) días a finales de 2016 ($p < 0,001$).

Los niños diagnosticados con reflujo vesicoureteral después de

Asociación de las Guías de Manejo de Infección de Vías Urinarias

▼ Continuación de la página 8

las directrices de la AAP de 2011 tuvieron más probabilidades de haber tenido múltiples encuentros en el DU asociados a infecciones antes del diagnóstico de reflujo vesicoureteral (después de la AAP 63 de 920, 6,8%; antes de la AAP 62 de 2.077, 3,0%; OR 2,35, IC del 95%: 1,08 a 5,18, $p = 0,02$). No hubo cambios en la tendencia de las tasas de detección del reflujo vesicoureteral por cistoureterograma miccional de tamizaje entre los períodos pre-APA y post-APA. El análisis de las series temporales interrumpidas se muestra

en la figura 2. La tasa global de detección del reflujo vesicoureteral fue del 24%.

El uso de cistoureterograma miccional ha disminuido significativamente desde que se publicaron las directrices de la AAP de 2011. (2) Esta tendencia ha ayudado a evitar un número sustancial de estudios de detección en niños sanos, reduciendo la morbilidad innecesaria y los costos asociados con la detección rutinaria de la RVU. A pesar de estos resultados positivos, se identificó un subconjunto de niños con reflujo vesicoureteral subyacente que experimentaron un retraso en el diagnóstico y un mayor riesgo de infecciones repetidas antes del diagnóstico. También demostramos

que las tasas de detección del diagnóstico de reflujo vesicoureteral por cistoureterograma miccional de tamizaje han sido estables desde que se publicaron las directrices de la AAP 2011, lo que sugiere que en lugar de implementar un enfoque más selectivo, los estudios de cribado simplemente se están realizando con menos frecuencia.

Este estudio tiene limitaciones. Al igual que con otros estudios basados en la población que utilizan datos de reclamaciones administrativas, el diagnóstico de una infección activa se infiere utilizando códigos de diagnóstico en lugar de estudios de diagnóstico confirmatorios. Además, hay un subconjunto de niños con infección activa que son

diagnosticados y tratados de forma ambulatoria.

Colectivamente, estos hallazgos resaltan la necesidad de desarrollar métodos que mejoren la identificación de los niños que se presentan con infección urinaria febril que están en alto riesgo de reflujo vesicoureteral clínicamente significativo.

Premiado como mejor cartel en la reunión de este año de la AUA en Chicago, Illinois. ♦

1. Lee T, Triner D, Basu T et al: Association of urinary tract infection guidelines with vesicoureteral reflux screening. *JAMA Pediatr* 2019; doi:10.1001/jamapediatrics.2019.3168.
2. Lee T, Ellimoottil C, Marchetti KA et al: Impact of clinical guidelines on voiding cystourethrogram utilization and vesicoureteral reflux incidence. *J Urol* 2018; **199**: 831.

ESPECIAL ATENCION en Urología Global

Latinoamérica y el Caribe



Angela B. Smith, MD, MS, FACS
Secretaria Asistente de la AUA
Chapel Hill, Carolina del Norte

Ha sido un poco más de un año desde que asumí el cargo de Secretaria Asistente para nuestros colegas de la AUA en Latinoamérica y el Caribe (LAC), y sigue siendo un profundo honor para mí servir en esta posición.

La AUA es una organización global con responsabilidades globales. Con miembros de más de 120 países, la AUA es un fuerte partidario de la colaboración internacional, intercambio de información y educación. Cerca del 33% de los 23,000 miembros de la AUA tienen su práctica fuera de los Estados Unidos y, de este número, casi el 40% practican en Latinoamérica y el Caribe.

Valoro mi cercana relación con la región de LAC y constantemente me impresiona la gran calidad en educación, investigación y dedicación de mis colegas para

mejorar esta dinámica especialidad. Con varios programas educacionales de la AUA que ahora se ofrecen a Latinoamérica y el Caribe, estamos viendo más países en la región que activan su misión de avanzar en el cuidado de pacientes urológicos.

Pro ejemplo, la Sociedad Mexicana de Urología participa en el Mes de la Salud Masculina y trabaja cercanamente con la asociación civil llamada Asociación Mexicana para la Lucha Contra el Cáncer, para tomar acciones antes que el gobierno federal y hacer esfuerzos contra el cáncer de próstata. En la misma línea, el mes pasado el Sociedad Uruguaya de Urología promovió una campaña nacional contra el cáncer de próstata. Este movimiento provocó esfuerzos para la detección temprana y la atención de su parlamento nacional.

En Honduras el Dr. Carlos Alberto Fajardo está orgulloso de su programa de trasplante renal y a pesar de algunos problemas económicos, continúa atrayendo a nuevos colegas a su programa de endourología, el cual inició hace 15 años, así como su nuevo programa

de laparoscopia.

Durante la reunión del 2019 de la Sociedad Brasileña de Urología (SBU), se reunió la primer sociedad de mujeres en urología con el apoyo de la SBU y la dirección de la AUA. La Dra. Suzette Sutherland y yo estuvimos en el lugar para brindar apoyo a la Dra. María Claudia Fuerst y ella presentó su programa inaugural, el cual le dio la bienvenida a más de 50 urólogas, conocidas como las *Orquídeas*, a su primera reunión.

Latinoamérica es la casa de algunas de las más grandes lecciones en curso de la AUA en los programas de Urología. Modelados después del Curso Anual de Revisión de la AUA, estos programas se mantienen para residentes en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Perú cada año y son la piedra angular para el alcance educacional de la AUA en la región. Durante la última década la AUA ha lanzado el programa "Lo más destacado de la AUA", el cual lleva lo más destacado de la Reunión Anual de la AUA a varios países alrededor del mundo.

La primera vez que se realizó fue en Brasil en julio de 2012 y el programa continuó hasta la actualidad. Al inicio de este año, el programa de Lo más destacado de la AUA-Centroamérica y el Caribe se

llevó a cabo en Roatan, Honduras en conjunto con el Congreso de la Asociación Urológica de Centroamérica y el Caribe.

En 2021 este programa bienal se llevará a cabo en Costa Rica, el cual, en 2013, fue el anfitrión del primer programa de Lo más destacado de la AUA-Centroamérica y el Caribe. El AUA cuenta con programas similares en Colombia y México cada año.

Aunque estas iniciativas demuestran una colaboración exitosa, la región aún tiene retos económicos importantes. Como resultado, el acceso a la nueva tecnología y los manejos médico/quirúrgicos innovadores es difícil, ahí radica la importancia de que profundicemos nuestras relaciones internacionales y creemos oportunidades para fomentar el progreso en el cuidado urológico.

La inclusión y la diversidad son los pilares de esta organización, y es mi deseo continuar colaborando y construyendo puentes de amistad en todos los rincones del mundo. La fuerza de la colaboración entre la AUA y nuestros amigos en Latinoamérica crece. Continuamos buscando vías de trabajo y hacer crecer a la urología globalmente, juntos. ♦

HAS *Leído?*

Daniel Shoskes, MD
Cleveland, Ohio

**Deshauer S,
McQueen S,
Hammond
M et al:**

Habilidades mentales en cirugía: lecciones aprendidas de virtuosos, Olímpicos y SEALs de la Marina. Ann Surg 2019; doi: 10.1097/SLA.0000000000003573.

Para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, la destreza manual actual requerida es un poco modesta. Antes pensaba que el 80% de la habilidad quirúrgica estaba entre los oídos. Qué es lo que podemos aprender de aquellos en campos en donde se requiere una gran concentración y enfoque, así como la habilidad de improvisar durante el vuelo?

En este estudio, los autores investigaron el papel de las habilidades mentales en cirugía mediante el único lente de los cirujanos actuales quienes han servido anteriormente como atletas olímpicos, músicos de élite o como personal militar experto. Establecen que, como campo, nosotros nos quedamos muy atrás de otros dominios de alto desempeño que explícitamente necesitan entrenamiento y habilidades de práctica mental para promover un desempeño óptimo. La cirugía se beneficia de este trabajo.

Existe la necesidad de identificar cuales son las habilidades mentales que podrían ser las más útiles en cirugía y como es que ellas podrían ser empleadas de la mejor manera. Utilizando un abordaje basado en una teoría constructivista, se realizaron entrevistas semi-estructuradas con 17 cirujanos en los Estados Unidos y Canadá quienes habían tenido previamente un desempeño en un nivel de élite en deportes, música o el ejército.

Las habilidades mentales fueron utilizadas para optimizar el desempeño en el momento y

longitudinalmente. En el momento, las habilidades fueron utilizadas de forma proactiva para entrar en un estado ideal de desempeño, y de forma responsiva para lograr pensamiento o emociones no deseadas para reentrar en una zona de desempeño aceptable. Longitudinalmente, los participantes utilizaron las habilidades para construir experiencia y mantener un buen estado. A partir de esto concluyeron que establecer una taxonomía para las habilidades mentales en cirugía podría ser de utilidad en el desarrollo de grandes programas de entrenamiento en habilidades mentales para promover el bienestar del cirujano y su desempeño.

Johnson SA y LaBrin J: El puente entre el peri-procedimiento y la anticoagulación. J Hosp Med 2018; 13: 198-201

Nunca había escuchado acerca de las series *Cosas Que Hacemos Sin Razón*. Proviendo de la literatura hospitalaria, ellos revisan las prácticas que se han convertido en partes comunes del cuidado hospitalario pero que podían dar poco valor a los pacientes. En esta revisión, se menciona la terapia de anticoagulación oral en pacientes que requieren cirugía, para ayudar a decidir si se requiere la terapia de puenteo.

Después de una seria discusión de los pros y los contras del puenteo, hacen varias recomendaciones. 1) evitar las interrupciones peri-procedimiento innecesarias de la anticoagulación oral, especialmente para procedimientos con un bajo riesgo de sangrado. 2) Evitar la administración de anticoagulación de puenteo en pacientes con riesgo tromboembólico bajo o moderado durante el peri-procedimiento de interrupción de la anticoagulación oral. 3) Para pacientes con riesgo tromboembólico alto, una evaluación individualizada de los riesgos específicos de sangrado y tromboembólicos del paciente y

del procedimiento es necesaria cuando se considera el puenteo de anticoagulación.

Finalmente concluyen que, en la mayoría de los pacientes con anticoagulación oral, el puenteo de anticoagulación no disminuye los eventos tromboembólicos y está asociado con un mayor sangrado. La interrupción innecesaria de la anticoagulación debe evitarse en procedimientos asociados con un riesgo bajo de sangrado. El puenteo no debe realizarse en la mayoría de los pacientes que requieren una interrupción de la anticoagulación perioperatoria. Es una perspectiva interesante, series interesantes y algo que la comunidad urológica debería ser inteligente para replicar.

MAdle S, Patel A, Martinez-Piñero L et al: Incidencia de nicturia en hombres con síntomas del tracto urinario inferior asociados con el crecimiento prostático benigno y resultados después de tratamiento médico: resultados de la Evolución del registro multinacional y prospectivo de la Fundación para la Investigación de la Asociación Europea de Urología. Eur Urol Focus 2019; doi: 10.1016/j.euf.2019.07.003.

En el tema de las *Cosas Que Hacemos sin Razón*, este artículo examina la nicturia en hombres y sus resultados (frecuentemente inefectivos) del tratamiento médico. Los autores evaluaron la prevalencia y el efecto de la nicturia clínicamente relevante en la calidad de vida en una cohorte contemporánea de hombres europeos de 50 años de edad o mayores en un escenario de la vida real, para comprender su historia natural, para detectar cualquier efecto de la farmacoterapia y para identificar predictores de la falla a la farmacoterapia. Utilizaron la información derivada del registro de Evolución, un registro Europeo, multicéntrico, prospectivo y observacional, que involucró a 5 países europeos en una muestra de médicos generales y urólogos.

Una muestra consecutiva de 2,175 hombres de 50 años de edad o mayores con síntomas del tracto urinario inferior en asociación con crecimiento prostático benigno fue incluida entre febrero de 2010 y abril de 2011, y se les dio seguimiento por 2 años. En general, la información de 1,838 hombres fue adecuada para el análisis. Un total de 1,198 hombres (65%) reportados con nicturia clínicamente significativa (2 o más micciones por noche), los cuales aumentaron su edad dependientemente del 59% en el grupo de edad e 50 a 59 años de edad (74) a 89% en el grupo de edad de 80 a 99 años de edad (25).

La incidencia de nicturia clínicamente significativa mejoró en aquellos que iniciaron con tratamiento farmacológico al momento de entrar en el estudio, del 69% de incidencia a 49% a los 24 meses ($p < 0.00001$). Este hallazgo fue estadísticamente significativo sólo en aquellos con menos de 80 años de edad. Se presentó una pobre relación entre la severidad de la nicturia basal y la calidad de vida con el puntaje del Índice Internacional de Síntomas Prostáticos ($r=0.33$, $p < 0.001$). De los pacientes tratados con un alfa bloqueador o con un inhibidor del a 5-alfa reductasa, el 62% permanecieron con nicturia clínicamente significativa a los 24 meses.

Estos autores concluyen que casi dos tercios de los hombres en el Registro Evolución reportaron una nicturia clínicamente significativa con el incremento de la incidencia con la edad. A pesar de los tratamientos dirigidos a la próstata, la mayoría de los pacientes, especialmente hombres más viejos, presentaron una nicturia persistente o que empeoró a los 2 años de seguimiento. En este estudio no fue posible identificar los factores clínicos específicos que predijeran quienes son los que podrían responder bien al tratamiento en este respecto. ♦

Nunca deje de mejorar.

Asista a una capacitación
enfocada en nuestras últimas
innovaciones de productos.

Conozca nuestros diferentes cursos.
<http://vista.cookmedical.com/urology>



Vista[®] | Educación
y capacitación

🐦 Síganos en @cookuro

Acceda a los materiales para pacientes en español de la Urology Care Foundation.



Urology Care
FOUNDATION™
*The Official Foundation of the
American Urological Association*

UrologyHealth.org/Espanol