

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Urología

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

Volumen 10, Número 1, Junio 2022

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

- A - Melanoma primario de pene y el tratamiento en estadios tempranos**
Gustavo Rushci Bechara, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Asociación entre los Niveles Basales de Antígeno Prostático Específico y el Diagnóstico a Largo Plazo de Cáncer de Próstata Clínicamente Significativo...**
Kovac E, Carlson S, Stephenson A y col.
JAMA Network Open 3(1):1-11, Ene 2020 6
- 2 - Microbioma Urinario en Mujeres Posmenopáusicas con Infecciones Recurrentes del Tracto Urinario**
Vaughan M, Mao J, Siddiqui N y col.
The Journal of Urology 206(5):1222-1231, Nov 2021 7
- 3 - Actualización de las Directrices de la EAU/ESPU sobre Infecciones del Tracto Urinario en Niños**
't Hoen L, Bogaert G, Stein R y col.
Journal of Pediatric Urology 17(2):200-207, Abr 2021 9
- 4 - Valoraciones Referidas por los Enfermos en el Transcurso de 5 Años para la Vigilancia Activa, la Cirugía, la Braquiterapia o la Radioterapia...**
Hoffman K, Penson D, Barocas D y col.
JAMA 323(2):149-163, Ene 2020 11
- 5 - Embolización de la Arteria Prostática para el Tratamiento de los Síntomas del Tracto Urinario Inferior Atribuibles a Hiperplasia Prostática Benigna: 10 Años de Experiencia**
Carnevale F, Mota Moreira A, Cerri GG y col.
Radiology 296(2):444-451, Ago 2020 13
- 6 - Impacto Oncológico de Retrasar la Prostatectomía Radical en Hombres con Cáncer de Próstata...**
Laukhina E, Motlagh R, Shariat S y col.
World Journal of Urology 39(11):4085-4099, Nov 2021 14

Novedades seleccionadas

- 7 - El Clitorofalo como Órgano: Respuesta a Andrógenos e Intervenciones Quirúrgicas**
Grimstad F, Boskey E, Ganor O y col.
Andrology 9(6):1719-1728, Nov 2021 18

- 8 - Eficacia del Entrenamiento de los Músculos del Piso Pelviano con Retroalimentación Electromiográfica...**
Hagen S, Elders A, McClurg D y col.
BMJ 371(3719):1-11, Oct 2020 19

Más novedades seleccionadas 20-24

Contacto directo 25

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas 26

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Urología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	4, 9
Atención Primaria	1-5, 8, 9
Bioquímica	1-5
Cirugía	A, 1, 4, 6, 7, 10
Dermatología	A
Diagnóstico por Imágenes	3, 5, 9
Diagnóstico por Laboratorio	1-5
Educación Médica	1, 4, 9, 10
Endocrinología y Metabolismo	1, 4, 7
Enfermería	8
Epidemiología	1, 3-5, 8, 9, 11
Farmacología	3, 11
Geriatría	1, 2, 4, 5, 8-10
Infectología	6
Kinesiología	8
Medicina Familiar	1-5, 8
Medicina Farmacéutica	5, 11
Medicina Interna	1-5, 8-11
Medicina Nuclear	4, 9
Nefrología y Medio Interno	3
Obstetricia y Ginecología	2, 7, 8
Oncología	A, 1, 4, 6, 9-11
Pediatría	3
Salud Pública	1, 11





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Superior

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

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

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



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección Trabajos Distinguidos Serie Urología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo

Dr. José Vázquez

Comité de expertos

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

Corresponsales

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

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

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

Fuentes científicas

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

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

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

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

A - Melanoma primario de pene y el tratamiento en estadios tempranos

Penile primary melanoma and the treatment in early stages

Gustavo Rushci Bechara

Médico, Department of Urology, Brazilian National Cancer Institute, Río de Janeiro, Brasil

Antonio Augusto Ornellas, Médico, Department of Urology, Brazilian National Cancer Institute, Río de Janeiro, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/141771

Enviar correspondencia a: A. A. Ornellas, Department of Urology, Instituto Nacional de Câncer, Praça da Cruz Vermelha 23, RJ 20230-130, Río de Janeiro, Brasil
ornellasa@hotmail.com



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

El melanoma primario de pene y uretra es una neoplasia poco frecuente que afecta principalmente a pacientes de edad avanzada, entre la sexta y la séptima décadas de la vida. Se han descrito aproximadamente 200 casos en la bibliografía, que representan menos del 1.4% de los carcinomas primarios de pene. En general, los pacientes no tienen síntomas, aunque en estadios avanzados pueden presentar disuria, síntomas obstructivos, hematuria, descarga uretral y, menos frecuentemente, fístula urinaria.

En la práctica clínica es difícil diagnosticar una lesión pigmentada en el pene como un melanoma. El uso del dermatoscopio podría ser útil para el diagnóstico diferencial con otras lesiones cutáneas pigmentadas, tales como: melanosis, nevus, lentigo y mácula pigmentada atípica peniana. Sin embargo, su función potencial ha sido limitada, hasta ahora, debido al escaso conocimiento acerca de las características dermatológicas del melanoma de pene. En efecto, la melanosis se asemeja a los melanomas mucosos; por lo tanto, al melanoma de pene.

El diagnóstico se realiza mediante biopsia de la lesión. El examen histopatológico muestra aumento en la actividad de las células de la unión y separación de la dermis de las células pigmentadas. Las características microscópicas, como asimetría, confluencia nuclear, actividad de membrana, atipia y necrosis de los me-

lanocitos, son importantes para lograr un diagnóstico concluyente. En casos complejos debe recurrirse a la inmunohistoquímica. Pese a no ser necesario en casos de tumores bien diferenciados, es indispensable en aquellos indiferenciados. Los marcadores más específicos para melanoma son Melan-A (MART-1), HMB45 y proteína S-100.

Clínicamente, pese a su comportamiento benigno, en algunas ocasiones la melanosis puede compartir características con el melanoma maligno, tales como asimetría, irregularidad de los bordes, multifocalidad, pigmentación irregular y gran tamaño.

Debido al diagnóstico tardío y a la falta de protocolos de tratamiento correctamente establecidos, el pronóstico en general es desfavorable. Sin embargo, pese a tratarse de una afección agresiva, la cura puede optimizarse cuando la enfermedad se trata en etapas tempranas.

Dada la rareza de esta enfermedad, los autores describen su experiencia en el tratamiento del melanoma de pene en 6 pacientes seguidos en el *Brazilian National Cancer Institute* entre 2004 y 2012. Los pacientes tuvieron entre 14 y 78 años, con una media de edad de 72 años. El tratamiento quirúrgico varió según el estadio histopatológico. De los 6 pacientes, 2 (33.3 %) presentaron lesiones en el glande, 2 (33.3%) en el prepucio y 1 (16.7%) en el meato uretral. La estadificación preoperatoria incluyó radiografía de tórax y tomografía computarizada de abdomen y pelvis. La estadificación tumoral se basó en la clasificación de melanoma del *American Joint Committee on Cancer* de 2002. En este sistema, el estadio tumoral se basa principalmente en la evaluación de la profundidad (Breslow) y el nivel anatómico de la lesión (Clark). El estadio histopatológico fue el siguiente: un paciente con carcinoma *in situ* (CIS) y un paciente en estadio T1b, 2 pacientes en estadio T2b y 2 en estadio T4b.

Se evaluaron las características clínicas, patológicas e inmunohistoquímicas (marcadores para Melan-A, HNB-45, S-100 y C-KIT).

Cinco pacientes no presentaron ganglios inguinales palpables al momento del diagnóstico. Tres de los 5 individuos fueron seguidos, sin recibir tratamiento adicional. Un paciente en estadio T2b fue sometido a biopsia bilateral de ganglio centinela, que resultó negativa. Otro paciente en estadio T2b falleció luego de 12 meses por recurrencia de la enfermedad asociada con compromiso inguinal bilateral. Un sujeto en estadio T1b falleció 3 meses después de la cirugía por causas no relacionadas con la enfermedad. Los dos pacientes en estadio T4b fueron sometidos a amputación peniana parcial. Solo un individuo presentó ganglios inguinales palpables al momento del diagnóstico y fue sometido a linfadenectomía inguinal bilateral. Los hallazgos histopatológicos revelaron metástasis ganglionares en 1 de 7 ganglios de la derecha y en 3 de 11 ganglios de la izquierda. Este paciente fue derivado luego al servicio de oncología, donde se realizó quimioterapia con dacarbazina (30 ciclos). El sujeto pre-

sentó metástasis pulmonares a pesar del tratamiento de quimioterapia sistémica y falleció tras 14 meses de control. En el otro caso, se optó por no realizar linfadenectomía bilateral debido a la edad avanzada y las comorbilidades asociadas.

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 33.3%, con un seguimiento promedio de 36.3 meses. La recurrencia de enfermedad se produjo a los 12 y 14 meses de seguimiento, respectivamente.

Los autores concluyen que el melanoma de pene es, en la mayoría de los casos, una enfermedad con pronóstico desfavorable. La amputación parcial o la exéresis local pueden lograr un control eficaz en lesiones en estadios T1 y T2. Los pacientes que presentaron metástasis demostradas clínicamente fallecieron, a pesar del tratamiento quirúrgico y de la quimioterapia adyuvante.

Debido al diagnóstico tardío y a la falta de protocolos terapéuticos bien definidos, el pronóstico general es desfavorable. Sin embargo, pese a tratarse de una afección agresiva, es posible de ser curada cuando se la trata en estadios tempranos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

CIS, carcinoma *in situ*.

Cómo citar este artículo

Ruschi Bechara G, Ornellas AA. Melanoma primario de pene y el tratamiento en estadios tempranos. Trabajos Distinguidos Urología 10(1):4-5, Jun 2022.

How to cite this article

Ruschi Bechara G, Ornellas AA. Penile primary melanoma and the treatment in early stages. Trabajos Distinguidos Urología 10(1):4-5, Jun 2022.

Autoevaluación del artículo

El melanoma primario de pene es una localización infrecuente, solo supone el 1% de las neoplasias malignas de genitales masculinos.

¿En qué población es más frecuente el melanoma primario de pene?

- A) Población pediátrica; B) Adolescentes; C) Adultos jóvenes; D) Mayores de 60 años;
E) Exclusivamente en mayores de 80 años.

Corrobre su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/141771

Conexiones temáticas

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



Bibliografía sugerida

Carli P, DeGiorgi V, Soyer HP, Stante M, Mannone F, Giannotti B. Dermatoscopy in the diagnosis of pigmented skin lesions: a new semiology for the dermatologist. J Eur Acad Derm Venereol 14:353-369, 2000.

Oldbring J, Mikulowski P. Malignant melanoma of the penis and the male urethra. Cancer 59:581-587, 1987.

Primus G, Soyer HP, Smolle J, et al. Early 'invasive' malignant melanoma of the glans penis and the male urethra. Eur Urol 18:156-159, 1990.

Soyer P, Argenziano A, Ruocco V, Chimenti S. Dermoscopy of pigmented skin lesions. Eur J Dermatol 11:270-276, 2001.

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Asociación entre los Niveles Basales de Antígeno Prostático Específico y el Diagnóstico a Largo Plazo de Cáncer de Próstata Clínicamente Significativo en Pacientes de 55 a 60 Años: Análisis Secundario de una Cohorte del Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial

Kovac E, Carlson S, Stephenson A y colaboradores

Montefiore Medical Center, Nueva York, EE.UU.

[Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level with Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial]

JAMA Network Open 3(1):1-11, Ene 2020

Los niveles basales de antígeno prostático específico se asocian con el riesgo a largo plazo de diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo. Esto sugiere que podrían considerarse intervalos más prolongados entre los controles, en los pacientes con niveles basales de menos de 2 ng/ml.

Desde la introducción masiva del rastreo de los niveles de antígeno prostático específico (APE), a principios de la década de 1990, el diagnóstico y el tratamiento radical del cáncer de próstata (CP) se asoció con una reducción del 50% de la mortalidad atribuible a este tumor. Sin embargo, las opiniones en relación con el rastreo de los niveles de APE se han modificado en los últimos años y, en la actualidad, existe controversia respecto de la determinación de los niveles de APE, como método de rastreo del CP, por la posibilidad de sobrediagnóstico y tratamiento innecesario en cánceres clínicamente no relevantes.

En 2012, la *United States Preventive Services Task Force* desalentó el rastreo con medición de la concentración de APE; más recientemente, sin embargo, estableció que la decisión debe ser discutida entre los pacientes y los profesionales tratantes. Para esta recomendación se tuvo en cuenta el aumento de la vigilancia activa en hombres con CP de bajo riesgo, según definiciones de la *American Urological Association*.

Hasta que se identifique otro biomarcador más preciso, el APE sigue siendo el mejor instrumento para el diagnóstico precoz del CP; en este escenario es primordial mejorar la detección del CP clínicamente relevante, minimizando el sobrediagnóstico y el tratamiento innecesario, por medio de un algoritmo más selectivo.

En trabajos anteriores se observó que los niveles basales de APE en hombres jóvenes se asocian con el diagnóstico de CP en años posteriores de la vida. Sin

embargo, solo en unos pocos estudios se analizaron los niveles basales de APE a gran escala; en estos trabajos tampoco se incluyeron distinciones entre los tumores clínicamente irrelevantes o relevantes.

El *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial* fue una investigación multicéntrica a gran escala con la inclusión de más de 76 000 hombres de 55 a 74 años, asignados a rastreo programado de APE o a cuidados habituales; la mortalidad específica por CP fue el criterio principal de valoración. No se encontraron diferencias significativas entre la mortalidad por CP entre los grupos, después de 17 años de seguimiento. El objetivo del presente análisis secundario del trabajo mencionado fue determinar si los niveles basales de APE en hombres jóvenes se asocian con el diagnóstico posterior de CP o de CP clínicamente relevante.

Pacientes y métodos

El reclutamiento tuvo lugar entre 1993 y 2001; los pacientes fueron sometidos a una única determinación de los niveles séricos de APE al inicio del estudio. Para el presente trabajo sólo se consideraron los hombres de 55 a 60 años en el momento del reclutamiento. Se tuvieron en cuenta las características demográficas basales, los niveles de APE al inicio y, en los pacientes con diagnóstico de CP, los resultados de la biopsia de próstata (grado de Gleason), el estadio clínico y la mortalidad vinculada con el CP; estos datos se analizaron prospectivamente. Para los individuos sometidos a prostatectomía radical se obtuvo información acerca del grado de Gleason, el estadio histopatológico y el estado de los ganglios linfáticos. El CP clínicamente significativo se definió a partir de los resultados del estudio anatomopatológico de la biopsia y de las muestras obtenidas en pacientes sometidos a prostatectomía. Según las recomendaciones actualizadas, el CP clínicamente relevante fue aquel con estadio cT2b o más alto, grado de Gleason de 7 o más alto o mortalidad por CP. Entre los enfermos sometidos a prostatectomía, el CP clínicamente relevante fue aquel en estadio pT3 o más alto, grado de Gleason 7 o más alto o enfermedad con compromiso ganglionar.

Resultados

Fueron estudiados 10 968 hombres de 55 a 60 años (mediana de 57 años, rango intercuartílico de 55 a 58 años), en el momento del reclutamiento en el grupo de rastreo del PLCO *Cancer Screening Trial*, para quienes se dispuso de seguimiento prolongado. La incidencia de CP clínicamente significativo a los 13 años entre los participantes con niveles séricos de APE de 0.49 ng/ml o más bajos fue de 0.4% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0% a 0.8%). Las incidencias en los pacientes

con niveles basales de APE de 0.50 a 0.99 ng/ml, 1.0 a 1.99 ng/ml, 2.0 a 2.9 ng/ml, 3.0 a 3.99 ng/ml y 4 ng/ml o más altos fueron de 1.5%, 5.4%, 10.6%, 15.3% y 29.5%, respectivamente ($p = 0.004$ para todas las comparaciones). Durante el seguimiento solo se detectaron 15 decesos atribuibles a CP; nueve de ellos (60%) se produjeron en pacientes con niveles de APE de 2.0 ng/ml o más altos.

Conclusión

Los resultados del presente subestudio del *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial* sugieren que el rastreo del CP, en hombres de 55 a 60 años, debe decidirse de manera individualizada, sobre la base de los niveles séricos de APE, con la finalidad de reducir el sobrediagnóstico y los tratamientos innecesarios en pacientes con CP clínicamente irrelevante.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/163184

2 - Microbioma Urinario en Mujeres Posmenopáusicas con Infecciones Recurrentes del Tracto Urinario

Vaughan M, Mao J, Siddiqui N y colaboradores

University of Virginia, Charlottesville; Duke University, Durham; Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

[The Urinary Microbiome in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections]

The Journal of Urology 206(5):1222-1231, Nov 2021

En este análisis transversal en mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos vaginales, no se identificaron diferencias significativas en la abundancia de lactobacilos entre aquellas con infección urinaria recurrente y las controles apareadas. La asociación entre los anaerobios dentro del microbioma urinario y la infección urinaria recurrente posmenopáusica justifica mayor investigación.

Las infecciones urinarias recurrentes (IU) son frecuentes entre las mujeres posmenopáusicas, pero su etiología no se ha dilucidado completamente. Se cree que el microbioma urinario (urobioma) está implicado. El urobioma contiene microbiota considerada comensal, así como la considerada uropatógena, de ahí su posible papel en la IU recurrente. En general, la microbiota urinaria y la vaginal están muy asociadas. Los lactobacilos son menos abundantes después de la menopausia, y los estrógenos vaginales provocan un aumento de los lactobacilos en ambos nichos. Sobre la base de las pruebas existentes, los estrógenos vaginales y los antibióticos profilácticos diarios se utilizan en el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con IU recurrentes. La hipótesis de los autores fue que las mujeres que recibieron antibióticos tendrían menos lactobacilos y menos diversidad microbiana, en comparación con las que no lo hicieron, así como con las mujeres de control de la misma edad sin IU. Debido a los efectos potencialmente significativos de

los estrógenos en las comunidades microbianas, se seleccionó un grupo control que utilizó estrógenos vaginales por otras razones terapéuticas. El objetivo general de esta investigación fue caracterizar cómo difieren los lactobacilos y otros componentes del urobioma en las mujeres posmenopáusicas con IU recurrentes o sin ellas.

Materiales y métodos

El estudio constituyó un análisis transversal de los datos iniciales de 64 mujeres, incorporadas entre diciembre de 2017 y marzo de 2019, pertenecientes a una cohorte longitudinal. Todas las mujeres utilizaban estrógenos vaginales de aplicación tópica. Participaron mujeres de más de 55 años de los siguientes grupos: 1) IU recurrentes con profilaxis antibiótica diaria; 2) IU recurrentes sin profilaxis antibiótica, y 3) controles apareadas por edad sin IU recurrentes. Se seleccionó una edad mínima de 55 años para garantizar el estado menopáusico y porque este umbral se asoció con diferencias en el urobioma. Se tomaron muestras de orina por cateterismo a las participantes, al menos 4 semanas después del tratamiento más reciente para la IU, al menos 6 semanas después de iniciar los antibióticos profilácticos o el estrógeno vaginal, y después de un período de reposo farmacológico de 6 semanas si tomaban suplementos para la prevención de la IU.

En la visita de toma de la muestra se recabaron los antecedentes demográficos y médicos, y las participantes completaron el formulario *Urinary Distress Inventory short form* (UDI-6) y preguntas adicionales sobre la dieta, la incontinencia intestinal y la actividad sexual. Las muestras de orina se obtuvieron por cateterismo transuretral. Si había indicios de IU sintomática, se administró tratamiento antibiótico y la participante volvió al cabo de 4 semanas. Se excluyeron las mujeres que presentaron IU sintomática en tres visitas de toma de muestras seguidas.

Las muestras se evaluaron mediante un cultivo cuantitativo expandido de orina (CCEO) y la secuenciación genética del ARN ribosomal 16S (ARNr 16S).

Resultados

Se incluyeron 64 mujeres, con una edad promedio de 70.5 ± 7.5 años y un índice de masa corporal (IMC) promedio de 29.8 ± 6.3 kg/m². De ellas, 17 (27%) pertenecían al grupo de IU recurrente con profilaxis antibiótica (IUr + antibióticos), 24 (38%) pertenecían al grupo de IU recurrente tratadas con estrógenos vaginales solamente (IUr), mientras que 23 (36%) pertenecían al grupo control de edad similar (controles). No hubo diferencias significativas en las múltiples características basales, aunque hubo tendencias hacia mayor IMC y menor número de participantes sexualmente activas en el grupo de IUr + antibióticos.

Treinta y ocho mujeres (59.4%) obtuvieron un cultivo positivo mediante CCEO en el contexto de un cultivo de orina estándar negativo. No hubo diferencias significativas entre los grupos en los cultivos positivos

o la mediana del número de especies microbianas detectadas mediante CCEO ($p = 0.91$).

En el CCEO, las proporciones de muestras de orina con lactobacilos no fueron significativamente diferentes (29.4% IUr + antibióticos, 41.7% IUr, 39.1% controles, chi al cuadrado $p = 0.76$). Los antecedentes de diabetes se asociaron con mayor probabilidad de cultivos positivos para especies de lactobacilos (*odds ratio* [OR] 5.56; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.14 a 27.02). En la regresión logística multivariada, cuando se controló esta variable, así como el IMC y la actividad sexual, siguió sin haber diferencias en el crecimiento de lactobacilos entre los grupos. De las tres especies de *Lactobacillus* más prevalentes, hubo tendencias hacia un menor número de *L. gasseri* y *L. crispatus* en el grupo de IUr + antibióticos, pero no alcanzaron significación estadística.

También, se compararon las proporciones de muestras de orina en las que crecieron uropatógenos conocidos o potenciales. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque se observaron tendencias en *S. epidermidis* y *S. anginosus*.

Con la secuenciación del ARNr 16S, la mayoría de las muestras urinarias contenían lactobacilos, con tendencias no significativas en la abundancia relativa de lactobacilos entre los grupos. La familia Lactobacillaceae se recuperó en el 97% de las muestras, pero no se clasificó taxonómicamente en resoluciones superiores. Cuando los Lactobacillaceae comprendieron < 20% de la microbiota total, se consideró una abundancia relativa "baja". Sobre la base de este umbral, se encontraron Lactobacillaceae de moderada a alta cantidad en 6/17 (35%) del grupo IUr + antibióticos, 9/24 (37.5%) del grupo IUr y 13/23 (56.5%) del grupo de control, sin diferencias estadísticamente significativas (chi al cuadrado $p = 0.3$).

De las covariables, la actividad sexual se asoció significativamente con las comunidades microbianas ($p = 0.04$), mientras que la edad y el IMC se acercaron a la significación estadística ($p = 0.05$ y $p = 0.06$, respectivamente). Hubo diferencias significativas entre las mujeres con IUr + antibióticos en comparación con los controles ($p = 0.038$), donde de nuevo la actividad sexual fue la única covariable que también se asoció significativamente con las comunidades microbianas ($p = 0.005$). Otras comparaciones por pares mostraron diferencias no significativas (IUr + antibióticos frente a IUr, $p = 0.086$; IUr frente a controles, $p = 0.12$). Mediante un análisis bayesiano, se identificaron diferencias significativas en los taxones anaerobios asociados con los grupos fenotípicos. La mayoría de estas diferencias se centraron en Bacteroidales y en la familia Prevotellaceae, aunque también se observaron diferencias en Actinobacterias y en ciertos géneros de Clostridiales, familia Ruminococcaceae. Cuando se compararon las mujeres con IUr + antibióticos con aquellas con IUr sin profilaxis antibiótica, la probabilidad global de que hubiera diferencias en la composición microbiana fue relativamente alta; la

mayor probabilidad de que haya diferencias se encontró dentro del orden Clostridiales, familia XI. Al comparar a las mujeres con IUr que no recibían profilaxis antibiótica con el grupo control, solo hubo una leve probabilidad de diferencia general.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que en este análisis transversal en mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos vaginales, no se identificaron diferencias significativas en la abundancia de lactobacilos entre aquellas con IUr recurrente y los controles apareados. En las mujeres con IU recurrentes que tomaban antibióticos a diario, múltiples técnicas analíticas identificaron diferencias en la composición microbiana, en comparación con los controles sin IU recurrentes; estas diferencias se atribuyen principalmente a las bacterias anaerobias, como diferencias en Prevotellaceae y Clostridiales, así como la clase Actinobacteria. También, se identificó una alta probabilidad de diferencias en los géneros de *Clostridium* entre las mujeres con IU recurrentes que recibían antibióticos a diario, en comparación con las que no los recibían.

Un microorganismo de interés en este estudio fue *Lactobacillus*. En general, los lactobacilos son relativamente resistentes a los efectos de los antibióticos, pero tienden a disminuir en ausencia de estrógenos. Por ello, según los autores, no fue sorprendente que los microbios de la familia Lactobacillaceae se encontraran en el 97% de las muestras, ya que todas las mujeres utilizaban terapia de estrógeno vaginal. Aunque no son estadísticamente significativos, los resultados a nivel de especie en relación con los lactobacilos podrían ser biológicamente relevantes, ya que estos datos indican que los antibióticos profilácticos se asocian con cambios en las especies de lactobacilos que se encuentran normalmente en el urobioma. Las pacientes con antecedentes de diabetes tuvieron más probabilidades de tener lactobacilos en la orina. Esto es congruente con las asociaciones observadas anteriormente en las muestras de orina, en las que los lactobacilos urinarios se vincularon con aumento de la glucosa en sangre en ayunas y de la glucosa urinaria.

Los datos obtenidos aportan información a la existente sobre el urobioma. Mediante el uso de estadísticas rigurosas, también se encontraron asociaciones entre la composición microbiana y diversas covariables, tales como la actividad sexual, la edad, el IMC y los antecedentes de diabetes. Estas covariables podrían servir como factores de confusión significativos de los resultados microbianos si no se incorporan a los análisis. Otros grupos informaron la existencia de interacciones sinérgicas entre los microbios que potencian la colonización o la persistencia bacteriana. Estos resultados, en general, apoyan la idea de que tal vez no sea un microbio en particular dentro del urobioma el que se asocie con las IU recurrentes, sino tal vez un cambio en el equilibrio de los lactobacilos, o de especies particulares de *Lactobacillus*, en comparación con las bacterias anaerobias.

Los autores señalan diversas fortalezas de su investigación que se enumeran a continuación. Debido al tipo de muestreo fue posible estandarizar el momento de la adquisición de la muestra y recoger información sobre variables potencialmente confusas. Se estandarizó el uso de estrógenos vaginales y también se excluyeron los medicamentos que podrían influir en el urobioma. Todas las mujeres se sometieron a un muestreo por cateterismo, lo que permite confiar en que se caracterizó la microbiota de la vejiga, como se ha descrito en estudios anteriores. Las técnicas complementarias de CCEO y la secuenciación del gen del ARNr 16S permiten obtener información sobre las especies microbianas urinarias viables (CCEO) junto con una amplia identificación de la microbiota, y conclusiones sobre las relaciones filogenéticas bacterianas (ARNr 16S).

Las principales limitaciones de este estudio son inherentes al pequeño tamaño de la muestra y al diseño transversal.

En conclusión, dentro del microbioma urinario, la abundancia de lactobacilos no distingue a las mujeres con IU recurrente de los controles apareados. La asociación entre los anaerobios dentro del microbioma urinario y la IU recurrente posmenopáusica justifica mayor investigación.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170183

3 - Actualización de las Directrices de la EAU/ESPU sobre Infecciones del Tracto Urinario en Niños

*t Hoen L, Bogaert G, Stein R y colaboradores

Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos; University of Leuven, Leuven, Bélgica; Heidelberg University, Mannheim, Alemania

[Update of the EAU/ESPU Guidelines on Urinary Tract Infections in Children]

Journal of Pediatric Urology 17(2):200-207, Abr 2021

Las infecciones del tracto urinario son una causa común de infecciones en los niños y pueden producirse en aquellos con vías urinarias normales, pero también en aquellos con anomalías del tracto urinario. En este artículo se presentan las directrices actualizadas sobre el tema de la European Association of Urology y la European Society for Paediatric Urology.

Las infecciones del tracto urinario (IU) son una causa común de infecciones en los niños, y pueden producirse en aquellos con vías urinarias normales, pero también en aquellos con una anomalía del tracto urinario. Los niños con IU tienen riesgo de presentar consecuencias a largo plazo, como las cicatrices renales, especialmente los que presentan IU febril. Por ello, es importante una evaluación diagnóstica adecuada, tratamiento y seguimiento, con el fin de prevenir las IU subsiguientes. El objetivo de este artículo fue proporcionar un resumen de las directrices actualizadas (2021) de la *European Association of Urology (EAU)/European*

Society for Paediatric Urology (ESPU), que se publicaron por primera vez en 2015 en *European Urology*. Las actualizaciones más importantes comprenden la incorporación de factores de riesgo adicionales para las anomalías anatómicas en la evaluación diagnóstica, y un diagrama de flujo actualizado. Además, se destacan las medidas preventivas alternativas para las IU recurrentes.

Materiales y métodos

Este capítulo se actualizó con la bibliografía actual publicada entre enero de 2015 y febrero de 2020. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, Embase y *Cochrane Library*.

Epidemiología y etiología

Las IU son las infecciones bacterianas más frecuentes en la edad pediátrica. En menores de 19 años, la prevalencia agrupada se estimó en 7.8%. Los síntomas difirieron según la edad y la incidencia según edad y sexo. En los neonatos hay predominio masculino, la prevalencia es mayor, las infecciones causadas por otros organismos distintos de *Escherichia coli* son más frecuentes y existe mayor riesgo de urosepsis. La incidencia para los niños es más alta durante los primeros 6 meses de vida (5.3%) y disminuye con la edad hasta alrededor del 2% para las edades de 1 a 6 años. En las niñas, la incidencia se invierte, es menos frecuente la IU durante los primeros 6 meses (2%) y aumenta con la edad hasta alrededor del 11% para las edades de 1 a 6 años. Se identificaron diversos factores de riesgo, como la disfunción intestinal vesical, el reflujo vesicoureteral (RVU) y la obesidad. Las IU febriles se asociaron con cicatrices renales y cada nueva IU febril aumenta el riesgo de cicatrización renal en un 2.8% (intervalo de confianza [IC: 1.2 a 5.8]). El principal patógeno causante de IU fue *E. coli*, pero a lo largo de los años aumentó la prevalencia de otras bacterias.

Sistemas de clasificación

Las IU se clasifican según cinco sistemas: lugar, gravedad, episodio, síntomas y factores de complicación, de los cuales el lugar y la gravedad son los más importantes.

Clasificación según la localización

La infección del tracto urinario inferior (cistitis) es una afección inflamatoria de la mucosa de la vejiga, y sus síntomas comprenden disuria, polaquiuria, urgencia, enuresis, hematuria, dolor suprapúbico y orina maloliente. También, puede incluir epididimitis, cuyos síntomas son dolor e hinchazón del hemiescrotos. La infección del tracto urinario superior (pielonefritis) es una infección piógena difusa de la pelvis y el parénquima renal, y sus síntomas comprenden fiebre, escalofríos y dolor en el costado, y pueden ser tan graves como *shock séptico/toxemia*.

Clasificación según gravedad

Se considera que una IU es leve cuando los niños presentan síntomas leves y tienen tolerancia oral, mientras que es grave ante la presencia de síntomas

más graves como vómitos persistentes, deshidratación o fiebre > 39 °C.

Clasificación según el episodio

Primera IU: puede ser un signo de anomalías anatómicas, por lo que se recomienda la evaluación anatómica.

IU recurrente: puede dividirse en infección no resuelta, persistente y reinfección.

IU avanzada: IU en pacientes que reciben profilaxis antimicrobiana.

Clasificación según los síntomas

La bacteriuria asintomática indica la disminución de las bacterias uropatógenas por el hospedero, o la colonización de la vejiga por bacterias no virulentas que no activan una respuesta sintomática.

La IU sintomática comprende síntomas de micción irritativa, dolor suprapúbico, fiebre y malestar.

Clasificación según los factores de complicación

En la IU no complicada, la infección se produce en un paciente con tracto urinario superior e inferior morfológica y funcionalmente normal, función renal normal y sistema inmunitario competente.

La IU complicada se produce en niños con una afección mecánica y funcional conocida del tracto urinario.

Evaluación diagnóstica

En primer lugar debe realizarse una historia clínica completa y un examen físico minucioso.

Las muestras de orina deben recolectarse antes de administrar los antibióticos para excluir o confirmar la IU.

En los neonatos, los lactantes y los niños que no controlan esfínteres, hay cuatro métodos principales para recoger la orina:

1. Bolsa de plástico adherida a los genitales limpios. Se asocia con alto riesgo de contaminación en alrededor del 50%-60%. Sin embargo, es útil para descartar una IU cuando los resultados son negativos.

2. Recolección de orina limpia cuando se recolecta una micción espontánea en un recipiente estéril. Este método tiene una tasa de contaminación más baja (alrededor del 26%). También, es útil cuando los resultados son negativos para excluir una IU.

3. El sondaje vesical transuretral es una forma rápida y segura de obtener una muestra de orina fiable, con una tasa de contaminación de aproximadamente el 10%. La orina recolectada de este modo puede utilizarse para realizar urocultivos.

4. La aspiración suprapúbica de la vejiga es el método más invasivo para obtener muestras de orina, con una tasa de contaminación de aproximadamente el 1%; estas muestras también pueden utilizarse para los cultivos de orina.

La recolección de orina limpia (chorro medio) es útil en los niños que controlan esfínteres, luego de una higiene cuidadosa de los genitales externos. Constituye una técnica aceptable para obtener orina para urocultivo.

Hay tres métodos que se utilizan habitualmente para el análisis de orina: tiras reactivas, microscopía y tecnología de análisis de imágenes de flujo.

Si los resultados del análisis de orina son negativos (por ejemplo, nitritos negativos, pruebas de leucocitos en las tiras reactivas y ausencia de piuria o bacteriuria en el microscopio), los cultivos de orina no suelen ser necesarios, especialmente cuando existe un diagnóstico alternativo para la fiebre. En caso de que el análisis de orina sea positivo, es esencial la confirmación mediante urocultivo.

Los cultivos de orina de las muestras de orina limpia, del chorro medio y del sondaje pueden considerarse positivos cuando se obtienen 10^3 - 10^4 ufc/ml de un único germen. En las punciones suprapúbicas, cualquier recuento constituye un cultivo positivo. En general, los cultivos mixtos son indicativos de contaminación.

En los niños febriles de menos de 4 meses de edad se puede utilizar un valor de corte de 10^3 ufc/ml, cuando los hallazgos clínicos y de laboratorio coinciden y se utilizó un método de toma de muestras correcto. Un cultivo negativo con presencia de piuria puede deberse a tratamiento antibiótico incompleto, urolitiasis e infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis* o *Chlamydia trachomatis*.

En cuanto a las técnicas por imágenes, es importante su uso juicioso para la detección de cualquier anomalía en el tracto urinario.

Ecografía: se aconseja realizar una ecografía renal y vesical en un plazo de 24 horas en los lactantes con IU febril para excluir la obstrucción del tracto urinario superior e inferior. Se encuentran anomalías en el 15% de los pacientes y el 1%-2% requiere drenaje. La ecografía renal debe realizarse antes y después de la micción y evaluar el residuo posmiccional en los niños con control de esfínteres.

Exploración con radionúclidos/resonancia magnética (RM): en la fase aguda de una IU febril (hasta seis semanas), una gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) puede demostrar pielonefritis por defectos de perfusión. Los cambios en la depuración del DMSA se correlacionaron con la presencia de reflujo y el riesgo de nuevos episodios de pielonefritis, infecciones en el transcurso de profilaxis y cicatrices renales. Las cicatrices renales pueden detectarse después de tres a seis meses. Se demostró que la RM ponderada por difusión permite diagnosticar con precisión la pielonefritis aguda y demostrar las cicatrices renales tardías. Esto podría ser una alternativa al DMSA y evitar la exposición a la radiación.

Cistouretrografía miccional (CUGM)/urosonografía: la prueba diagnóstica de referencia para el RVU es la CUGM. La CUGM también puede excluir la presencia de una obstrucción infravesical. El momento en que se realiza la CUGM no influye en la presencia o la gravedad del RVU. Es importante diagnosticar el RVU



de alto grado tras la primera IU, ya que es un factor de riesgo importante de cicatrices renales. Los factores de riesgo más importantes para el RVU de alto grado y la posterior cicatrización son: ecografía renal anormal, fiebre de alto grado e infecciones por patógenos diferentes de *E. coli*. Si se tiene en cuenta la invasividad de la CUGM y la exposición a la radiación que implica, se actualizó la estrategia de diagnóstico integral con la utilización los factores de riesgo identificados para el RVU con el fin de reducir el uso innecesario de la CUGM para su diagnóstico. Ante una primera IU febril se recomienda la realización de una ecografía renal y vesical. Si es normal, la IU fue por *E. coli* y el paciente tiene más de 12 meses, se realizan las pruebas por imágenes solo si se presenta una IU febril recurrente, pero si es menor de 12 meses o la IU es por un patógeno diferente de *E. coli* se recomienda la CUGM. Si la ecografía es anormal (dilatación del tracto urinario superior, abscesos, cálculos obstructivos), se recomienda la realización de CUGM.

Tratamiento antibiótico

La elección entre el tratamiento oral y el parenteral debe basarse en la edad del paciente, la presunción clínica de urosepsis, la intolerancia de la vía oral, los vómitos, la diarrea y la pielonefritis complicada.

En los recién nacidos y en los lactantes de menos de dos meses de edad se recomienda el tratamiento antibiótico parenteral, debido a la mayor incidencia de urosepsis y pielonefritis grave.

El tratamiento adecuado y rápido de la IU puede evitar la propagación de la infección y las cicatrices renales posteriores. Los resultados de los tratamientos cortos (de 1 a 3 días) son inferiores a los de los tratamientos de 7 a 14 días. Sin embargo, la cistitis simple puede tratarse con 3 a 5 días de antibióticos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las IU recurrentes y la rehospitalización entre los regímenes parenterales de 7 días y los más largos, para las IU en los lactantes de menor edad. En estos casos puede considerarse un tratamiento corto por vía parenteral, con conversión temprana a antibióticos orales.

La elección de los antibióticos debe estar orientada por los patrones locales de resistencia, los urocultivos previos y las características clínicas.

Medidas preventivas

Las infecciones febriles recurrentes pueden provocar cicatrices renales y es importante evitar las recurrencias.

La quimioprofilaxis se utiliza habitualmente para prevenir las IU en los niños. Con el aumento de las tasas de resistencia, hay que considerar cuidadosamente a los pacientes candidatos a recibir profilaxis antibacteriana, ya que su uso a largo plazo se asoció con aumento de la resistencia microbiana. Sin embargo, cuando se utiliza en niños con anomalías anatómicas de las vías urinarias, se observó reducción de las IU y de las cicatrices renales posteriores.

Se demostró que el arándano rojo, sobre todo en forma de jugo, disminuye el riesgo de IU en niños sanos. En los niños con anomalías urogenitales, el arándano

rojo parece ser tan eficaz como la profilaxis con antibióticos. Los resultados de los probióticos son algo más contradictorios. La vitamina A demostró resultados prometedores en la prevención de las cicatrices renales en niños con pielonefritis aguda, y la vitamina E podría mejorar los síntomas de las IU.

El uso de cremas con corticoides en presencia de fimosis fisiológica en varones con IU, redujo significativamente las IU recurrentes. En los recién nacidos con una anomalía anatómica, la circuncisión también puede prevenir las IU.

La disfunción vesical e intestinal es un factor de riesgo de IU.

Seguimiento de la IU

Con un tratamiento exitoso, la orina suele volverse estéril después de 24 horas, mientras que la leucocituria desaparece en 3 o 4 días. La normalización de la temperatura corporal puede esperarse en un plazo de 24 a 48 horas en el 90% de los pacientes. La presencia de obstrucción urinaria, uropatía congénita y uropatía resistente al tratamiento debe sospecharse en los niños con fiebre prolongada y que no se recuperan. En estos pacientes se recomienda repetir la ecografía. La procalcitonina, la proteína C-reactiva y el recuento de leucocitos pueden utilizarse como marcadores séricos fiables de la inflamación del parénquima renal.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170173

4 - Valoraciones Referidas por los Enfermos en el Transcurso de 5 Años para la Vigilancia Activa, la Cirugía, la Braquiterapia o la Radioterapia de Haz Externo con Terapia de Privación de Andrógenos o sin ella para el Cáncer de Próstata Localizado

Hoffman K, Penson D, Barocas D y colaboradores

University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[Patient-Reported Outcomes through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation with or without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer]

JAMA 323(2):149-163, Ene 2020

En la presente cohorte de hombres con cáncer de próstata localizado, la mayoría de las diferencias funcionales asociadas con los abordajes terapéuticos contemporáneos se atenuaron alrededor de 5 años después del inicio del tratamiento. Sin embargo, los pacientes sometidos a prostatectomía suelen referir mayor incontinencia y función sexual más desfavorable, en comparación con las otras opciones de tratamiento.

El tratamiento óptimo del cáncer de próstata localizado depende de las comorbilidades del enfermo, la expectativa de vida y las características de los tumores; los pacientes deben ser asesorados acerca de las opciones terapéuticas, los índices de recurrencia y los efectos adversos urinarios,

digestivos y sexuales asociados con cada una de las modalidades de tratamiento. Los datos de estudios de comparación tienen aplicabilidad limitada porque en ellos se compararon técnicas de tratamiento usadas con anterioridad, en vez de la prostatectomía robótica y la radioterapia de intensidad modulada; además, en los estudios previos no se tuvieron en cuenta los desenlaces clínicos en relación con el riesgo de la enfermedad, se analizaron poblaciones homogéneas de pacientes y se incluyeron períodos breves de seguimiento. El estudio prospectivo de población *Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation* (CEASAR) se diseñó con la finalidad de informar a los pacientes acerca de los daños asociados con cada una de las alternativas actuales de tratamiento para el cáncer de próstata localizado.

Los enfermos con cáncer de próstata y perfil favorable de riesgo (estadio clínico cT1 o cT2bN0M0, niveles de antígeno prostático específico [APE] de 20 ng/ml o más bajos y enfermedad de grado 1 o 2) pueden ser sometidos a vigilancia activa, braquiterapia, prostatectomía con preservación de estructuras nerviosas (PPN), o radioterapia de haz externo (EBRT, por su sigla en inglés). En cambio, los pacientes con perfil de riesgo desfavorable (estadio cT2cN0M0, APE de 20 a 50 ng/ml, o grado 3 a 5) requieren tratamiento más intensivo; específicamente deben ser sometidos a resección quirúrgica más amplia con compromiso de uno o ambos nervios esenciales para la función eréctil, radioterapia más extensa y terapia de privación de andrógenos (TPA). El objetivo del presente estudio fue analizar las variables funcionales referidas por los enfermos (*patient-reported functional outcomes*) a los cinco años del inicio del tratamiento.

Pacientes y métodos

Para el presente estudio prospectivo y poblacional se analizaron 1386 hombres con cáncer de próstata y perfil favorable de riesgo (estadio clínico cT1 a cT2bN0M0, niveles de APE \leq 20 ng/ml y grado 1 a 2) y 619 pacientes con cáncer de próstata y perfil desfavorable de riesgo (estadio clínico cT2cN0M0, APE de 20 a 50 ng/ml, grupo 3 a 5), con diagnóstico realizado entre 2011 y 2012, en cinco centros del *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* en un registro oncológico de los Estados Unidos.

Las variables de exposición fueron la vigilancia activa (n = 363), la PPN (n = 675), la EBRT (n = 261) y la braquiterapia con tasa de dosis baja (n = 87) en los pacientes con cáncer de próstata con perfil de riesgo favorable, y la prostatectomía (n = 402) o la EBRT con TPA (n = 217) en los enfermos con tumores con perfil desfavorable de riesgo.

Los criterios de valoración fueron las mediciones de función referidas por los enfermos, sobre la base del *26-Item Expanded Prostate Index Composite* (0 a 100 puntos), cinco años después del tratamiento. Los modelos de regresión se ajustaron según la función basal y las características de los pacientes y

de los tumores. Se establecieron diferencias mínimas, clínicamente relevantes, para la función sexual (10 a 12 puntos), para la incontinencia urinaria (6 a 9 puntos), para los síntomas urinarios irritativos (5 a 7 puntos) y para la función intestinal y hormonal (4 a 6 puntos).

Resultados

Se analizaron 2005 hombres que completaron la valoración basal y al menos una valoración posterior a la basal; la mediana de edad de los enfermos fue de 64 años (rango intercuartílico de 59 a 70 años) y el 77% eran blancos no hispanos.

Para los pacientes con cáncer de próstata y perfil favorable de riesgo, la PPN se asoció con más incontinencia urinaria a los cinco años (diferencia promedio ajustada de -10.9 puntos; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -14.2 a -7.6]) y con peor función sexual a los tres años (diferencia promedio ajustada de -15.2 puntos, IC 95%: -18.8 a -11.5), en comparación con la vigilancia activa.

La braquiterapia a tasa de dosis baja se asoció con más síntomas urinarios irritativos (diferencia ajustada promedio de -7.0 puntos; IC 95%: -10.1 a -3.9), y con peor función sexual (diferencia promedio ajustada de -10.1; IC 95%: -14.6 a -5.7), e intestinal (diferencia promedio ajustada de -5.0; IC 95%: -7.6 a -2.4]) al año, en comparación con la vigilancia activa. La EBRT no se asoció con cambios clínicamente significativos de la función urinaria y sexual, respecto de la vigilancia activa en ningún momento de valoración, en el transcurso de los cinco años.

Para los pacientes con enfermedad con perfil desfavorable de riesgo, la EBRT con TPA se asoció con menor función hormonal a los seis meses (diferencia promedio ajustada de -5.3; IC 95%: -8.2 a -2.4) y peor función intestinal al año (diferencia promedio ajustada de -4.1; IC 95%: -6.3 a -1.9), pero con mejor función sexual a los cinco años (diferencia promedio ajustada de 12.5 puntos; IC 95%: 6.2 a 18.7) y menos incontinencia en cada uno de los momentos de valoración, en el transcurso de los cinco años (diferencia promedio ajustada de 23.2 puntos; IC 95%: 17.7 a 28.7), en comparación con la prostatectomía.

Conclusión

Las estimaciones a largo plazo para las funciones intestinal, vesical y sexual después del tratamiento para el cáncer de próstata localizado son fundamentales para asesorar correctamente a los enfermos, en términos de la elección de la terapia óptima en cada caso, según las características de los pacientes y de los tumores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163143

5 - Embolización de la Arteria Prostática para el Tratamiento de los Síntomas del Tracto Urinario Inferior Atribuibles a Hiperplasia Prostática Benigna: 10 Años de Experiencia

Carnevale F, Mota Moreira A, Cerri GG y colaboradores

Department of Radiology, Division of Urology, University of São Paulo Medical School, San Pablo, Brasil

[Prostatic Artery Embolization for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: 10 Years' Experience]

Radiology 296(2):444-451, Ago 2020

En pacientes con hiperplasia prostática benigna y síntomas del tracto urinario, la embolización de la arteria prostática es un procedimiento eficaz y seguro, y se asocia con reducción sostenida de la sintomatología.

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una de las enfermedades más comunes en hombres de mediana edad y de edad avanzada. Las morbilidades asociadas con la HPB afectan a aproximadamente el 75% de los hombres de los Estados Unidos de alrededor de 70 años. El tratamiento destinado a reducir los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y de la HPB genera costos importantes para los sistemas de salud.

El tratamiento farmacológico representa la modalidad terapéutica de primera línea para el control de los STUI; en los últimos años, sin embargo, se han introducido diversas alternativas mínimamente invasivas, destinadas a mejorar los síntomas, con reducción de los efectos adversos asociados con las cirugías tradicionales.

La embolización de la arteria prostática ha sido muy utilizada en las últimas décadas para el tratamiento del sangrado urológico atribuible a distintas causas prostáticas. En 2000 se publicó el primer trabajo con embolización de la arteria prostática para el tratamiento de la HPB, como consecuencia de hematuria refractaria; en 2008, un grupo refirió resultados exitosos en relación con la embolización de la arteria prostática, en pacientes con STUI por HPB. Una década después de la introducción de este procedimiento en la práctica clínica, se publicaron numerosos estudios que avalan los beneficios de la intervención, en términos del alivio de los síntomas, la mejoría de la calidad de vida y la disminución del tamaño de la próstata. Sin embargo, se requieren más investigaciones para conocer con precisión la eficacia y la seguridad del procedimiento a largo plazo; el objetivo del presente estudio fue, por lo tanto, analizar estos aspectos en pacientes sometidos a embolización de la arteria prostática por STUI atribuibles a HPB.

Pacientes y métodos

Para el estudio se incluyeron pacientes consecutivos tratados con embolización de la arteria prostática en el Instituto de Radiología de la Universidad de San Pablo, entre junio de 2008 y junio de 2018; los pacientes presentaban síntomas moderados o graves del tracto

urinario inferior (TUI), definidos en presencia de más de 7 puntos en el *International Prostate Symptom Score* (IPSS), secundarios a HPB, y refractarios al tratamiento farmacológico con antagonistas de los receptores alfa-1 adrenérgicos o inhibidores de la 5-alfa reductasa, administrados durante 6 meses como mínimo. Los pacientes debían presentar, en la resonancia magnética, próstata de más de 30 cm³. Se identificaron los factores predictivos de la evolución clínica y las recurrencias.

Todos los pacientes fueron tratados con ciprofloxacina, en dosis única de 400 mg, antes del procedimiento, y 500 mg dos veces por día durante 7 días después de la embolización de la arteria prostática. Los pacientes pudieron utilizar antiinflamatorios no esteroides, analgésicos del grupo de los opiáceos o ambos antes de la intervención. La embolización se realizó con anestesia local, con microesferas de 100 a 500 µm. Se tuvieron en cuenta la calidad de vida, el índice de flujo urinario máximo, el volumen posmiccional residual, y los niveles séricos de antígeno prostático específico (APE). La evolución clínica de los enfermos se conoció con análisis de varianza y con curvas de Kaplan-Meier. El criterio principal de valoración fue la mejoría en el puntaje promedio del IPSS y de la calidad de vida.

Resultados

Fueron evaluados 317 hombres de 65 años en promedio; el seguimiento tuvo una duración de 3 meses a 96 meses (27 meses en promedio). En 298 (94%) y 19 (6%) hombres se realizó embolización bilateral y unilateral, respectivamente.

Los índices de fracaso clínico temprano fueron de 1.9% (n = 6), en tanto que se observó recurrencia sintomática en 72 pacientes (23%) a una mediana de 72 meses de seguimiento.

Se detectaron mejoras máximas promedio de 16 puntos en el IPSS y de 4 puntos en el cuestionario de calidad de vida, reducción del volumen prostático de 39 cm³ (39% ± 29%); mejora del índice de flujo urinario máximo de 6 ml por segundo (155% ± 293%) y del volumen residual posmiccional de 70 ± 121 ml (48% ± 81%; p < 0.05 en todos los casos).

La embolización unilateral de arteria prostática se asoció con índices más altos de recurrencia (42%), en comparación con la embolización bilateral (21%; p = 0.04). Los niveles séricos de APE se relacionaron, de manera inversa, con la recurrencia (*hazard ratio* [HR]: 0.9 por ng/ml de APE; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.8 a 0.9; p < 0.001).

La embolización en la cual se combinaron partículas de distinto tamaño (100 a 500 µm) no se vinculó con la recurrencia de los síntomas (HR: 0.4; IC 95%: 0.2 a 1.1 para el grupo de 100 a 500 µm, en comparación con el grupo de partículas de 300 a 500 µm, y HR: 0.4, IC 95%: 0.1 a 1.5 para el grupo de partículas de 100 a



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

500 µm, en comparación con el grupo de 100 a 300 µm; $p = 0.19$). Ningún paciente presentó incontinencia urinaria o disfunción eréctil después del procedimiento.

Conclusión

En pacientes con STUI, atribuibles a HPB, la embolización de la arteria prostática se asocia con reducción del 39% en el volumen de la próstata, después de 27 meses de seguimiento en promedio; los síntomas mostraron recidiva en el 23% de los pacientes, luego de una mediana de seguimiento de 72 meses. Luego de la intervención, los puntajes del IPSS y del cuestionario de calidad de vida mejoraron en promedio 16 y 4 puntos, respectivamente; los pacientes con niveles basales más altos de APE tuvieron menos probabilidades de recurrencias sintomáticas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165147

6 - Impacto Oncológico de Retrasar la Prostatectomía Radical en Hombres con Cáncer de Próstata de Riesgo Intermedio y Alto: Una Revisión Sistemática

Laukhtina E, Motlagh R, Shariat S y colaboradores

Medical University of Vienna, Viena, Austria

[Oncologic Impact of Delaying Radical Prostatectomy in Men with Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: A Systematic Review]

World Journal of Urology 39(11):4085-4099, Nov 2021

La diseminación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) provocada por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave, ha tenido un impacto grave en los sistemas de salud, con cambios sustanciales en todos los niveles. La monitorización individual mediante diagnóstico de precisión, los equipos interdisciplinarios y los ajustes terapéuticos son una parte esencial del ajuste a esta situación.

La diseminación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), provocada por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave, ha tenido un impacto grave en los sistemas de salud, con cambios sustanciales en todos los niveles. La monitorización individual mediante diagnóstico de precisión, los equipos interdisciplinarios y los ajustes terapéuticos son una parte esencial del ajuste a esta situación.

Los retrasos en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes oncológicos pueden impactar de forma negativa en los resultados de la enfermedad y, en algunos casos, el beneficio de una intervención a tiempo sobrepasa los perjuicios potenciales de una

infección por COVID-19. Por este motivo, se han desarrollado guías clínicas para aconsejar a los médicos respecto de las recomendaciones para intervenciones quirúrgicas durante la pandemia.

Las recomendaciones para procedimientos quirúrgicos deben considerar las capacidades de los quirófanos y las salas de cuidados intensivos, así como el riesgo de transmisión, y, al mismo tiempo, deben minimizar el impacto en los resultados de la enfermedad.

Por este motivo, es necesaria información que guíe estas recomendaciones para priorizar determinadas enfermedades. En general, se considera que los abordajes radicales son postergables en tanto no afecten los resultados del tratamiento. El impacto de los retrasos en el tratamiento debe ser cuantificable para poder tomar las decisiones adecuadas.

A pesar de estas consideraciones, se informó que durante los primeros meses de la pandemia (marzo-junio de 2020), la cantidad de prostatectomías radicales (PR) se redujo en un 50% respecto del mismo período en 2019. Si bien este retraso en el tratamiento del cáncer de próstata (CaP) no debería tener impacto en los resultados en un marco de vigilancia activa, retrasos más prolongados en pacientes con riesgo medio o alto de CaP podrían resultar potencialmente en una progresión de la enfermedad.

Sin embargo, la información respecto del riesgo del retraso de la PR durante la pandemia de COVID-19 en pacientes con riesgo intermedio y alto de CaP, es insuficiente. La hipótesis de este trabajo fue que no existe evidencia que avale que una demora en el tratamiento de hasta 3 meses tiene un impacto oncológico significativo en pacientes con CaP. Para testear este supuesto, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura que mencionara el impacto de retrasar la PR en pacientes con riesgo intermedio y alto de CaP durante el período anterior a la pandemia. Esta revisión tuvo el objetivo de resumir la evidencia disponible respecto de la supervivencia y los resultados patológicos luego de un retraso de la PR, en varones con riesgo de CaP intermedio y alto.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las guías vigentes. Se efectuaron búsquedas en las bases de datos médicas más reconocidas para localizar estudios que informaran los resultados sobre la supervivencia y la anatomohistopatología luego de una PR retrasada, en varones con riesgo intermedio y alto de CaP. Esta búsqueda fue realizada de forma independiente por dos autores, e incorporó palabras clave relacionadas con la temática. Los principales objetivos fueron la supervivencia y los hallazgos histopatológicos.

Se incorporaron estudios que informaron los objetivos antes mencionados, y se excluyeron todos los artículos que no fueran ensayos clínicos. Se extrajeron los siguientes datos: apellido del primer autor, año de publicación, diseño del estudio, características

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

demográficas de los pacientes, nivel de antígeno prostático específico (APE), seguimiento promedio, tiempo promedio desde el diagnóstico hasta la PR, definición de retraso de la PR, *hazard ratios* (HR) y *odds ratios* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Se identificaron 361 referencias, de las cuales se incorporaron 19 trabajos. Algunos estudios incluyeron pacientes de bajo riesgo, además de individuos de riesgo intermedio, algunos sin realizar análisis separados. La definición de retraso fue sumamente heterogénea y la mayoría de los trabajos emplearon intervalos de 3 meses entre el diagnóstico y la PR, mientras que 3 estudios usaron intervalos de 2 meses a 6 meses.

Dos investigaciones comunicaron datos en los resultados de supervivencia, específicamente en la mortalidad específica por cáncer y en la supervivencia libre de metástasis. Nueve estudios informaron recurrencia bioquímica, y 14 indicaron eventos patológicos adversos. Cinco ensayos señalaron, además, la necesidad de una segunda intervención.

Respecto de la recurrencia bioquímica (RB), 5 estudios no informaron un impacto significativo, mientras que 4 trabajos comunicaron un impacto desfavorable en pacientes de riesgo medio y alto. Una investigación sugirió que el umbral seguro sería de 9 meses en pacientes con riesgo intermedio (HR: 2.10, $p = 0.01$). Para pacientes de riesgo alto se encontró que había tasas superiores de RB en aquellos con retraso de más de 6 meses (HR: 3.38, $p = 0.05$). Otro artículo indicó un valor de corte de 3 meses, mientras que otro informó que no observó una asociación entre el retraso de la PR superior a 3 meses y la RB (HR: 0.97, IC 95%: 0.91 a 1.04, $p = 0.6$).

Otro autor comunicó que no observó una diferencia significativa entre la supervivencia libre de RB a 2 y 5 años, entre pacientes de riesgo intermedio y alto de CaP que recibieron su PR a menos de 3 meses de realizado el diagnóstico e individuos que fueron intervenidos pasados los 3 meses, pero antes de los 6 meses.

En resumen, debido a las incongruencias entre estudios, el impacto del retraso de la PR sobre la RB es controvertido, aunque la mayoría de los trabajos informó que un retraso de 3 meses no era significativo en cuanto a su potencial asociación con la RB, especialmente en pacientes con riesgo intermedio.

Respecto de los resultados de la supervivencia, al analizar los estudios se encontró que un retraso en la PR de al menos 3 meses, no tiene impacto en los resultados de la supervivencia en pacientes con riesgo medio y alto de CaP.

En cuanto a los resultados patológicos, 7 trabajos no indicaron un impacto significativo sobre el retraso del tratamiento en cuanto a los hallazgos patológicos, mientras que 5 estudios comunicaron un impacto desfavorable en pacientes con riesgo intermedio y

alto. Un estudio informó correlaciones incongruentes entre estos hallazgos y el tiempo entre el diagnóstico y la PR. Un autor señaló que un umbral de 3 meses entre el momento del diagnóstico y la PR no se asoció con cambios histopatológicos desfavorables. Otros investigadores informaron que hasta 12 meses de retraso eran seguros y no se asociaban con resultados patológicos adversos, mientras que otros indicaron resultados adversos con intervalos mayores de 9 meses de retraso en pacientes con riesgo intermedio. Un trabajo señaló que un retraso superior a 60 días aumentaba la probabilidad de desenlaces patológicos para pacientes con riesgo intermedio, y uno superior a 30 días la incrementaba en pacientes con riesgo alto.

En resumen, y de acuerdo con la literatura analizada, un retraso de la PR en pacientes con riesgo intermedio y alto de CaP no parece causar un empeoramiento de los resultados patológicos; asimismo, 10 de los 12 estudios revisados concordaron en que un retraso de hasta 3 meses no tendría un impacto en este sentido.

Discusión

Durante la pandemia de COVID-19, el impacto de los retrasos en las PR para pacientes con CaP es crítico y no debería ocasionar un corrimiento respecto del momento ideal para esta intervención, especialmente para sujetos con alto riesgo de enfermedad. Por este motivo, se realizó una revisión sistemática con el fin de resumir la evidencia médica disponible respecto del impacto de retrasar la PR en varones con riesgo de CaP medio y alto riesgo.

De acuerdo con la literatura revisada, no se encontraron diferencias entre los resultados oncológicos y de supervivencia entre los pacientes que tuvieron una PR inmediata y aquellos que tuvieron un retraso de aproximadamente 3 meses en dicha intervención. Sin embargo, es necesario contar con más información al respecto debido a la escasa cantidad de estudios que evaluaron el impacto de este retraso.

El impacto es controvertido dada la incongruencia entre las poblaciones, los objetivos y la metodología. Algunos trabajos mencionan que podría ser seguro retrasar la PR hasta 12 meses, mientras que la mayoría señaló retrasos entre 3 y 6 meses. Por este motivo, cualquier decisión de retrasar el tratamiento definitivo de los pacientes con riesgo intermedio y alto de CaP va a introducir un sesgo.

Además, es importante mencionar que, debido al carácter retrospectivo de la mayoría de los estudios seleccionados, podría existir un sesgo de selección respecto de las comorbilidades de los pacientes que recibieron PR inmediata. La mayoría de las investigaciones no informó el motivo del retraso. Si bien un retraso de la PR como tratamiento definitivo debería ser realizado sobre la base de una decisión racional, un retraso de 3 meses sería aceptable.

Debido a este sesgo de selección, los pacientes de edad avanzada, con mayor cantidad de comorbilidades,

podrían ser los seleccionados para el retraso, en comparación con aquellos más jóvenes y con menos comorbilidades.

Las guías clínicas de CaP actuales recomiendan posponer la PR en pacientes con riesgo intermedio y alto hasta que finalice la pandemia. Por otro lado, existió un consenso internacional acelerado respecto del abordaje de los pacientes con riesgo intermedio. Los hallazgos de esta revisión sugieren que un retraso de hasta 3 meses es seguro en pacientes con riesgo intermedio, y que el mismo retraso puede ser implementado en individuos con riesgo alto.

La principal limitación de este trabajo es la naturaleza retrospectiva y heterogénea de los estudios incorporados; esta heterogeneidad se manifestó a nivel de definiciones de retraso, resultados y características histopatológicas de los pacientes. Tampoco se pudo conocer el efecto del retraso del tratamiento en los distintos grupos de riesgo, debido a que la mayoría de los trabajos incorporados no informaron análisis separados. Además, tampoco se pudo realizar una síntesis cuantitativa debido a los diferentes resultados. Por este motivo, son necesarios estudios comparativos de diseño correcto para aclarar estos hallazgos.

Conclusiones

Probablemente, la pandemia de COVID-19 continúe afectando a los sistemas de salud en el futuro, por lo que es importante priorizar el cuidado en el momento adecuado de los pacientes con CaP, debido a que el retraso en la intervención puede impactar en la evolución de la enfermedad. De acuerdo con los resultados de esta revisión sistemática, un retraso de hasta 3 meses sería seguro debido a que no se asocia con RB, peores resultados oncológicos, otros eventos adversos patológicos o necesidad de terapia adyuvante.

Además, debido a la larga duración de la pandemia y al hecho de que podría continuar, se recomiendan más investigaciones para evaluar de forma prospectiva los resultados secundarios de los retrasos en el tratamiento de pacientes con CaP durante el cuidado. Esto podría colaborar con el avance del conocimiento respecto de los retrasos en pacientes oncológicos y la preparación para eventos futuros.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos de Urología



Ingrese a

www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

7 - El Clitorofalo como Órgano: Respuesta a Andrógenos e Intervenciones Quirúrgicas

Grimstad F, Boskey E, Ganor O y colaboradores

Andrology 9(6):1719-1728, Nov 2021

En el momento del nacimiento, una estructura anatómica ha sido históricamente central con respecto a la determinación posnatal inmediata del sexo (y durante muchas décadas, del género). El tamaño de esta estructura en ecografías prenatales puede llevar a generar hipótesis de los padres sobre el futuro de su hijo.

El clitorofalo es más frecuentemente referido como el pene o el clítoris, lo que reflejaría las dos vías más frecuentes de desarrollo como sexo masculino y femenino. El tamaño del clitorofalo, la presencia de otras estructuras (escroto, vagina) y la localización de la uretra, dictan generalmente si se lo va a denominar pene o clítoris.

A pesar del papel clave del clitorofalo en los hitos de la vida y en las relaciones íntimas, es generalmente un tema con prioridad sobre los efectos de los andrógenos en el cuerpo, y la mayor parte de la literatura sobre esta estructura se basa en intervenciones médicas y quirúrgicas antiguas, en función de corregir, por ejemplo, las hipospadias.

En función de que el conocimiento médico en relación con la naturaleza y la diversidad de género mejora, es importante revisar esta estructura y comprender su origen, desarrollo y modificaciones y el papel central que los andrógenos tienen en una etapa prematura.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el papel de la testosterona sobre el desarrollo del clitorofalo, desde la vida embrionaria hasta la adultez, e incluir cómo la testosterona exógena puede utilizarse para estimular el agrandamiento clitorofálico en el tratamiento de masculinización de género. Para lograr esto, se evaluó literatura en idioma inglés, con estudios que incluyeran el espectro de términos que se refirieran al clitorofalo (tubérculo genital, clítoris, micropene, pene).

En el desarrollo fetal inicial, se desarrolla el tubérculo genital a partir del endodermo, el mesodermo y el ectodermo. El tubérculo genital es una proyección dentro del perineo, que existe en muchas especies. A diferencia del desarrollo de otros miembros en el cuerpo humano, la comprensión del desarrollo del tubérculo genital es menor, y tiene un rango de desarrollo potencial de pequeño a grande, con uretra o sin uretra, más allá del genotipo.

El desarrollo inicial del tubérculo genital es dependiente de andrógenos, dado que se forma antes de la síntesis de andrógenos fetales, y esta estructura es recién reconocida a las 5 o 6 semanas de desarrollo. La síntesis de andrógenos no inicia hasta las semanas 8 o 10, y luego de la semana 10, el tubérculo genital es idéntico en forma y morfología en todos los individuos. Desde las semanas 9 a 12, la orientación del tubérculo se modifica. En entornos más androgénicos, la estructura se va a orientar a 90 grados hacia el perineo, mientras que en aquellos hipoandrogénicos se va a mantener paralelo. No es recién hasta la semana 12 en donde un tubérculo expuesto y con respuesta a andrógenos crece más que una estructura no expuesta a andrógenos o que no es sensible a estos. El hito embriológico del tubérculo genital es el clitorofalo, que contiene varias estructuras homólogas, más allá de la vía de desarrollo. Todos los clitorofalos contienen una glándula en la que la formación inicial es independiente de andrógenos. El clitorofalo totalmente diferenciado se observa entre las semanas 16 y 17, con un espectro de desarrollo posible que puede ser un clítoris sexualmente dimórfico (clitorofalo pequeño, uretra separada) o un pene (clitorofalo grande, con uretra contenida). La exposición a andrógenos depende tanto de los niveles de andrógenos en el desarrollo fetal como de la presencia de andrógenos receptores funcionales.

Desde las semanas 9 a 16, los receptores androgénicos son prominentes en todo el clitorofalo, particularmente en el cuerpo y el mesénquima ventral. Los receptores estrogénicos alfa y beta se expresan durante este período del desarrollo, aunque de manera menos prominente. El receptor alfa tendría influencia sobre el desarrollo, dado que se vio, en modelos con ratones, que sería un opositor a la virilización de los andrógenos en el clitorofalo.

En sujetos con testículos funcionales y receptores androgénicos, los andrógenos testiculares aumentan significativamente luego de las semanas 8 a 10. La testosterona y su metabolito más potente, la dihidrotestosterona, son responsables del crecimiento y desarrollo del tubérculo genital en un clitorofalo más grande. En personas con andrógenos mínimos a ausentes, el tubérculo genital se elongaría de manera leve. De otra manera, se va a mantener como una pequeña glándula, con un frenillo corto y una uretra separada. Cuando el tubérculo genital se expone a algunos andrógenos o existen defectos en el receptor, pueden presentarse variaciones en la anatomía del clitorofalo. El tipo de variación en la exposición influenciaría el grado de virilización; en individuos que tienen un gen del receptor 5aR2, el clitorofalo no se viriliza de manera importante, lo que sugeriría que la dihidrotestosterona es clave en este proceso. Los fetos con alteración del receptor no presentan crecimiento

del clitorofalo o incorporación de la uretra en igual grado que aquellos con receptores intactos.

El desarrollo uretral es un proceso independiente de andrógenos, que ocurre en ambos sexos y comienza entre las semanas 9 y 10 de la gestación.

La testosterona exógena se ha utilizado para modificar el clitorofalo, tanto en el contexto de diferenciación sexual como en tratamientos de afirmación de género.

Se ha empleado la testosterona para la reparación de las hipospadias, con la noción de que podría mejorar los resultados al promover de manera temporaria el crecimiento clitorofálico y mejorar el suministro de sangre, con edad promedio de reparación entre los 4 y 18 meses de edad.

No hay estudios actuales que hayan observado que el tratamiento tópico o parenteral con testosterona en un individuo con testículos y con eje hipotalámico-hipofiso-gonadal intacto pueda afectar el crecimiento clitorofálico a largo plazo; esto puede deberse a la combinación de numerosos factores.

Los individuos con disforia de género que nacen con un clitorofalo pequeño, pueden desear un aumento o la alteración de la función de esta estructura como objetivo del tratamiento de masculinización.

Existen límites en el alcance de las modificaciones del tamaño y la función del clitorofalo, que puede ser logradas mediante testosterona exógena.

Los individuos que deseen cambios estructurales y funcionales más allá de los obtenibles por tratamiento hormonal, deben buscar opciones quirúrgicas. La faloplastia es rara vez ofrecida como opción en hombres intersexuales y endosexuales con insuficiencia peniana, aunque es una alternativa. Por otro lado, la cirugía de reconstrucción genital en hombres transgénero ha aumentado su popularidad en las últimas décadas, junto con el progreso y la aceptación sociales.

El propósito de esta cirugía es brindar a los pacientes la capacidad de lograr vaciamiento vesical en la posición de pie a través de modificaciones en la técnica de hipospadias, en un clitorofalo agrandado y virilizado. Existen varias técnicas, aunque la mayoría de los cirujanos realizan vaginectomía, alargamiento uretral y escrotoplastia.

El deseo de lograr vaciamiento vesical de pie es la primera razón por la que se busca la metoidioplastia, aunque la faloplastia puede ser solicitada por los pacientes por varias razones.

Los informes sobre los resultados logrados con esta intervención son generalmente satisfactorios, aunque la mayoría de los investigadores no han evaluado los efectos a largo plazo en relación con la calidad de vida o la satisfacción con elementos validados.

El clitorofalo puede desempeñar un papel importante en la función sexual.

Algunos individuos que desean mantener la función eréctil de su clitorofalo, y evitar algunas de las complicaciones de la faloplastia, pueden elegir utilizar una prótesis fállica para lograr la penetración sexual luego de la metoidioplastia, la liberación clitoriana o el alargamiento hormonal.

El neofalo generado por faloplastia no tiene función eréctil nativa, por lo que los individuos que deseen lograr penetración sexual con su falo van a requerir de prótesis penianas. Existen complicaciones no mecánicas como infección, migración y erosión del dispositivo a través del neofalo. En un estudio se observó que las complicaciones ocurrieron en el 36% de todos los tipos de implante, con mayor frecuencia de fracaso en los pacientes transgénero, en comparación con los cisgénero endosexuales varones, en parte porque estos dispositivos no fueron diseñados inicialmente para uso en el neofalo.

Los autores concluyen en que el clitorofalo es una parte importante de la anatomía humana y que mucho del desarrollo depende de la presencia y la respuesta a andrógenos.

Por otro lado, consideran que hay evidencia mixta sobre el uso de testosterona exógena para lograr alterar la función y el tamaño del clitorofalo, y que pueden existir, además de las opciones hormonales, alternativas quirúrgicas. Consideran que son necesarios más estudios para comprender los objetivos psicológicos y físicos de estas modificaciones clitorofálicas.

 Información adicional en www.sicssalud.com/dato/resiic.php/170185

8 - Eficacia del Entrenamiento de los Músculos del Piso Pelviano con Retroalimentación Electromiográfica o sin ella para la Incontinencia Urinaria en Mujeres

Hagen S, Elders A, McClurg D y colaboradores

BMJ 371(3719):1-11, Oct 2020

La incontinencia urinaria (IU) es un trastorno asociado con angustia significativa y restricciones sociales importantes; una de cada tres mujeres presenta IU. La IU se clasifica en tres amplios grupos: IU por estrés, el tipo más frecuente, caracterizada por la pérdida involuntaria de orina con la risa, la actividad física o los estornudos; la IU de urgencia, caracterizada por la necesidad imperiosa de orinar, precedida o acompañada de la pérdida de orina, y la IU mixta. El entrenamiento regular y progresivo de los músculos del piso pelviano (EMPP) durante 3 meses es una estrategia terapéutica recomendada en el Reino Unido, para pacientes con IU de estrés o mixta. Una revisión Cochrane confirmó la eficacia de la intervención.

Algunos procesos se recomiendan en simultáneo con el EMPP con la finalidad de aumentar su eficacia; la retroalimentación electromiográfica y la estimulación eléctrica son algunos ejemplos. Para la retroalimentación electromiográfica se utiliza una sonda vaginal que capta la actividad eléctrica de los músculos del piso pelviano, registrada en una pantalla. Al ser usada en tándem, la retroalimentación electromiográfica facilita la enseñanza de la técnica adecuada de contracción de los músculos del piso pelviano. Asimismo, las pacientes visualizan directamente la actividad de sus músculos mientras

realizan los ejercicios, con lo cual la motivación y la adhesión se incrementan.

Según los resultados de una revisión Cochrane, el EMPP con retroalimentación electromiográfica como adyuvante sería más eficaz que el EMPP; sin embargo, los hallazgos fueron difíciles de interpretar como consecuencia de diversos factores de confusión. El objetivo del *Optimal PFMT for Adherence Long term* (OPAL) fue determinar si el EMPP más retroalimentación electromiográfica (EMPP + RE) en el consultorio y el hogar es más eficaz que el EMPP sin retroalimentación electromiográfica (EMPP) para reducir la gravedad de la IU en mujeres con IU de estrés o mixta.

El estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y de grupos paralelos se llevó a cabo en 23 centros de Escocia e Inglaterra; el reclutamiento tuvo lugar entre febrero de 2014 y julio de 2016. Todos los centros habían aplicado retroalimentación electromiográfica de manera variable antes del estudio. Se evaluaron mujeres de 18 años o más con IU de estrés o mixta, como síntoma principal. Se excluyeron las pacientes con IU de urgencia exclusiva y las pacientes con prolapso superior a estadio II en el examen físico, entre otros criterios de exclusión. Las pacientes fueron aleatoriamente asignadas (1:1) a EMPP + RE o a EMPP; en la asignación a los grupos se tuvieron en cuenta el tipo de IU, el centro en el cual se llevó a cabo el reclutamiento, la edad (menos de 50 años o 50 años o más) y la gravedad de la IU (valorada con el *International Consultation on Incontinence Questionnaire-urinary incontinence short form* [ICIQ-UI SF]: < 13 puntos, respecto de 13 puntos o más). Las mujeres de los dos grupos participaron en entrevistas personales en las semanas 0, 1, 3, 6, 10 y 15, con 60 minutos en la primera y 10 en las siguientes, con profesionales entrenados (fisioterapeutas, personal de enfermería o médicos). Los profesionales evaluaron la actividad muscular y enseñaron la técnica correcta de contracción de los músculos del piso pelviano (los ejercicios debían repetirse en el hogar tres veces por día y debían registrarse en planillas especiales). Todas las participantes fueron alentadas a realizar cambios saludables de estilo de vida. En el grupo de EMPP + RE, la electromiografía se integró en las sesiones de entrenamiento muscular. Un total de 300 enfermas fueron asignadas a cada uno de los grupos.

El criterio principal de valoración fue la gravedad de la IU en el ICIQ-UI SF a los 24 meses. La curación y la mejoría de la IU (reducción del puntaje del ICIQ-UI SF en 3 o más), los cambios en el *Patient Global Impression of Improvement* (para la valoración de la percepción de las enfermas en relación con la pérdida de orina), la necesidad de tratamiento quirúrgico o no quirúrgico por la IU, los síntomas del tracto genital inferior y la calidad de vida específica para la enfermedad fueron algunos de los criterios secundarios de valoración.

Los puntajes promedio del ICIQ-UI SF a los 24 meses fueron de 8.2 (DE 5.1, n = 225) en el grupo asignado a EMPP + RE, y de 8.5 (DE 4.9, n = 235) en el grupo

que solo recibió EMPP (diferencia promedio de -0.09, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.92 a 0.75, p = 0.84). El EMPP más RE se asoció con costos similares (p = 0.64) y con resultados semejantes en los años de vida ajustados por calidad (diferencia promedio entre los grupos de -0.04; IC 95%: -0.12 a 0.04, p = 0.28), respecto del EMPP.

Un total de 48 participantes refirieron efectos adversos; en 23 de enfermas, estos se consideraron posiblemente relacionados con la intervención.

Según los resultados de una revisión sistemática Cochrane de 2011, el agregado de retroalimentación electromiográfica al EMPP, en mujeres con IU, podría asociarse con beneficios más importantes; sin embargo, los autores establecieron la necesidad de más estudios para generar conclusiones firmes al respecto. Un metanálisis posterior con 11 estudios clínicos no encontró ventajas a partir del agregado de retroalimentación electromiográfica, en tanto que en un estudio posterior a pequeña escala, la retroalimentación pareció ser algo más eficaz que el EMPP aplicado de manera aislada.

En el presente estudio, la intervención con EMPP más RE no fue más eficaz a los 24 meses que el EMPP, en términos de la gravedad de la IU. Por lo tanto, se confirma que el agregado de retroalimentación electromiográfica al EMPP no se asocia con beneficios adicionales.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/164804

9 - Ultrasonido Focalizado Guiado por Resonancia Magnética para la Ablación del Cáncer de Próstata Localizado

Ghai S, Finelli A, Perlis N y colaboradores

Radiology 298(3):695-703, Mar 2021

La cirugía o la radioterapia de la totalidad de la glándula, en pacientes con cáncer de próstata, se asocian con control excelente de la enfermedad; sin embargo, pueden ocasionar disfunción urinaria o sexual. Si bien el cáncer de próstata es multifocal en el 80% de los enfermos, la historia natural de la enfermedad está determinada predominantemente por la lesión índice o la lesión más grande. La lesión índice a menudo es visible en la resonancia magnética (RM) paramétrica, de modo que es posible el tratamiento focalizado sobre la parte de la glándula con el tumor. La terapia focalizada (TF) destinada a la ablación de la lesión tumoral es pasible en algunos pacientes con enfermedad localizada de riesgo intermedio. El principal objetivo de la TF es erradicar el cáncer, con reducción de la morbilidad asociada con el tratamiento aplicado sobre la totalidad de la glándula.

La TF guiada por ultrasonido ha sido ampliamente estudiada; más recientemente se refirieron resultados

alentadores con la TF guiada por RM, asociada con ventajas importantes. De hecho, a diferencia del ultrasonido, la RM contribuye a identificar con precisión la parte de la glándula con la lesión tumoral confirmada por estudio histopatológico, con mejor resolución espacial en los tres planos. En teoría, la ablación de volúmenes menores se asociaría con menos efectos adversos y con recuperación más rápida.

Las tres fuentes de energía térmica estudiadas son el ultrasonido focalizado de alta intensidad por vía transrectal o transuretral, el láser intersticial y la crioablación. En un estudio reciente en fase I se confirmó la aplicabilidad de la TF con ultrasonido, guiada por RM transrectal, para el cáncer de próstata. El objetivo del presente estudio fue determinar la seguridad y la evolución funcional y oncológica de la terapia dirigida transrectal, guiada por RM, con ultrasonido focalizado para el tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio (grado 2 y grado 3); el criterio principal de valoración se analizó a los cinco meses, con seguimiento hasta el año. En la presente oportunidad se comunican los resultados para el criterio principal de valoración del ensayo en fase II. En especial se consideró la hipótesis de que el 70% de los enfermos respondería favorablemente a esta forma de tratamiento, sin enfermedad residual clínicamente significativa.

Para el presente estudio prospectivo en fase II, realizado entre febrero de 2016 y julio de 2019, se reclutaron pacientes con cáncer de próstata unifocal clínicamente significativo, visible en la RM; los pacientes fueron tratados con TF transrectal con ultrasonido, guiada por RM. El criterio principal de valoración fue la evolución histopatológica a los cinco meses; el seguimiento se prolongará durante 24 meses, hasta diciembre de 2021. La monitorización de la ablación en tiempo real se realizó con termografía por RM; se registraron las complicaciones que surgieron en el contexto del tratamiento. Durante el seguimiento se valoran los puntajes en el *International Prostate Symptom Score* (IPSS) y en el *International Index of Erectile Function-15* (IIEF) a la sexta semana y a los cinco meses. Se realiza RM multiparamétrica y se toman biopsias a los cinco meses. Para los análisis estadísticos se aplican ecuaciones de estimación generalizada.

El tratamiento se completó exitosamente en los 44 pacientes incorporados (36 con enfermedad de grado 2, y 8 con enfermedad de grado 3), con una mediana de edad de 67 años (rango intercuartílico [RIC]: 62 a 70 años). No se registraron efectos adversos mayores asociados con el tratamiento. El 93% de los enfermos (41 de 44; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 82 a 98) se hallaban libres de cáncer de próstata clínicamente significativo (enfermedad de grado 1, de 6 mm³ o más, o enfermedad de grado 3 de cualquier volumen), según los resultados del estudio histopatológico realizado a los cinco meses del tratamiento.

Las medianas de los puntajes en el IIEF-15 y en el IPSS fueron similares al inicio y al quinto mes (puntaje en el IIEF-15 al inicio, 61 puntos, RIC de 34 a 67, y al quinto mes de 53, RIC de 24 a 65.5, $p = 0.18$; mediana del puntaje basal en el IPSS de 3.5, RIC de 1.8 a 7, y al quinto mes, de 6, RIC de 2 a 7.3; $p = 0.43$). Las ablaciones más importantes ($\geq 15 \text{ cm}^3$), respecto de las más pequeñas, se asociaron con declinación del puntaje IIEF-15 a las seis semanas (p con ajuste $p < 9.01$) y al quinto mes de seguimiento (p con ajuste = 0.07).

En el presente estudio en fase II con 44 hombres con cáncer de próstata unifocal clínicamente significativo visible en la RM, tratados con ultrasonido focalizado guiado por RM, el 93% de los enfermos no presentó cáncer de próstata clínicamente relevante a los cinco meses del tratamiento. Las medianas de los puntajes basales y al quinto mes en el IIEF-15 y el IPSS fueron similares.

Por lo tanto, en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, la TF realizada por vía transrectal con ultrasonido guiado por RM parece asociarse con resultados muy alentadores en términos de la evolución oncológica y el índice bajo de efectos adversos genitourinarios.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165795

10 - Cirugía Asistida por Robot o Cirugía Laparoscópica en el Cáncer de Próstata

Stolzenburg J, Holze S, Mende M y colaboradores

European Urology 79(6):750-759, Jun 2021

La incontinencia urinaria transitoria o persistente después de la prostatectomía radical (PR) es un efecto adverso conocido de la cirugía por cáncer de próstata, asociado con consecuencias muy desfavorables sobre la calidad de vida. Si bien se produjeron avances importantes en la cirugía en los años recientes, un porcentaje considerable de pacientes sometidos a PR sigue con incontinencia urinaria meses después de la intervención. La PR asistida por robot (PRAR) es un procedimiento que ofrecería las mayores ventajas en términos oncológicos y funcionales, por su elevada precisión.

Aunque la PRAR se ha difundido ampliamente para el tratamiento del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado, no existe evidencia firme a partir de estudios prospectivos de comparación acerca de la posible superioridad de este abordaje, respecto de la PR laparoscópica (PRL) o la prostatectomía radical a cielo abierto. En términos de la incontinencia urinaria posquirúrgica, los resultados de los estudios disponibles no han sido concluyentes. El objetivo del presente

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

estudio multicéntrico, aleatorizado, y de comparación entre la PRAR y la PRL fue identificar diferencias para cada una de estas intervenciones, en la continencia urinaria precoz.

El estudio tuvo un diseño aleatorizado y controlado, enmascarado para el paciente, de fase III. Se incluyeron pacientes con cáncer de próstata derivados para PR a 4 centros de Alemania en los cuales se realiza un número elevado de procedimientos. Los participantes fueron aleatoriamente asignados a PRAR o a PRL, según los procedimientos quirúrgicos estándar de cada departamento, aunque en todos ellos se realizan los dos tipos de intervenciones. Para el presente estudio participaron 15 cirujanos en total, con antecedente de realización de 51 procedimientos en promedio cada uno (1 a 198, mediana de 38). Con excepción de un profesional, los restantes tenían amplia experiencia en PRAR y PRL y habían realizado más de 150 intervenciones de cada tipo. El reclutamiento de los pacientes comenzó en noviembre de 2014; el último paciente fue reclutado en abril de 2019.

En la asignación a los grupos se tuvieron en cuenta la edad (65 años o menos y más de 65 años) y la preservación preoperatoria de los nervios (ninguna, unilateral y bilateral). Los enfermos fueron asignados (3:1) a PRAR o a PRL. Los pacientes desconocieron los procedimientos a los cuales fueron asignados hasta la evaluación posquirúrgica al tercer mes y hasta la obtención de los datos para el análisis del criterio principal de valoración. Luego de conocer la intervención a la que habían sido sometidos, los enfermos aportaron datos posquirúrgicos a los 6 y 12 meses.

El criterio principal de valoración fue el tiempo que transcurrió entre la intervención y la recuperación de la continencia urinaria a los 3 meses, después de la remoción de la sonda urinaria. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la continencia urinaria (uso de protectores y puntajes en el *International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form* [ICIQ-SF]), y la potencia eréctil, valorada con el *International Index of Erectile Function* (IIEF)-5 y con tres preguntas específicas. También se determinaron la calidad de vida con el *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC-QLQ)-C30, EORTC-QLQ-PR25, y la ansiedad y depresión, con la *Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression* [HADS-D]) al mes y a los 3, 6 y 12 meses. Las variables oncológicas (márgenes oncológicos positivos y recurrencia bioquímica) se determinaron al mes y a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses de la cirugía.

El tiempo hasta la recuperación de la continencia se analizó con pruebas de orden logarítmico y con métodos de Kaplan-Meier. Las mediciones continuas se analizaron con modelos lineales mixtos.

Fueron reclutados 782 pacientes; el criterio principal de valoración pudo evaluarse en 718 pacientes (547 enfermos sometidos a PRAR).

A los 3 meses, la diferencia en los índices de continencia fue de 8.7% a favor de la PRAR (54% en comparación con 46%, $p = 0.027$). La PRAR siguió siendo superior a la PRL incluso después del ajuste según la preservación de nervios y la edad de más de 65 años (*hazard ratio*: 1.40; intervalo de confianza del 95%: 1.09 a 1.81, $p = 0.008$). También se identificaron beneficios significativos en la recuperación precoz de la capacidad eréctil.

En cambio, no se observaron diferencias significativas entre los grupos para las variables oncológicas y las variables de morbilidad.

Los resultados del presente estudio multicéntrico indican que en pacientes con cáncer de próstata, la PRAR se asocia con mejor evolución clínica a los 3 meses, en términos de la recuperación de la continencia urinaria. Los hallazgos para la función eréctil también favorecieron a la PRAR.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166852

11 - Darolutamida en el Tratamiento del Cáncer de Próstata no Metastásico Resistente a la Castración

Fizazi K, Shore N, Smith M y colaboradores

New England Journal of Medicine 383(11):1040-1049, Sep 2020

El cáncer de próstata (CP) no metastásico resistente a la castración se caracteriza por el aumento de los niveles séricos de antígeno prostático específico (APE) y la ausencia de metástasis detectables en los estudios por imágenes convencionales, en pacientes que reciben terapia de privación con andrógenos. Los pacientes con este cáncer tienen riesgo de progresión a enfermedad metastásica. La prolongación de la supervivencia y el retraso de la aparición de los síntomas relacionados con el cáncer mientras se minimizan los eventos adversos relacionados con el tratamiento son objetivos terapéuticos claves en pacientes con CP no metastásico resistente a la castración.

La darolutamida es un inhibidor del receptor de andrógenos, distinto en su estructura, aprobado para el tratamiento del CP no metastásico resistente a la castración. En el análisis principal de un ensayo en fase III de un antagonista del receptor de andrógenos para la supervivencia sin metástasis, el agregado de darolutamida a la terapia de privación con andrógenos en curso prolongó en 22 meses la mediana de supervivencia sin metástasis.

El objetivo del presente estudio fue presentar los resultados finales de la supervivencia general y la seguridad a largo plazo de un ensayo que evaluó la

darolutamida en pacientes con CP no metastásico resistente a la castración.

El presente ensayo a doble ciego y controlado con placebo incluyó a pacientes con CP no metastásico resistente a la castración y un nivel de APE inicial de al menos 2 ng/ml, un tiempo de duplicación del APE de 10 meses o menos y una puntuación de 0 o 1 en el estado funcional de la clasificación del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Un total de 1509 sujetos fue aleatorizado, en una proporción 2:1, a recibir darolutamida (955 pacientes) en una dosis de 600 mg, dos veces al día, por vía oral, con los alimentos, o placebo (554 pacientes), mientras recibían terapia de privación con andrógenos. Una vez que los resultados del criterio principal de valoración (supervivencia libre de metástasis) fueron positivos, se desenmascararon las asignaciones de tratamiento y se permitió que los pacientes del grupo placebo recibieran tratamiento con darolutamida. Los datos clínicos se recopilaron cada 16 semanas durante el tratamiento a doble ciego, al comienzo del período de tratamiento abierto y cada 16 semanas a partir de entonces, hasta el final del ensayo. Si el investigador detectaba progresión metastásica, se interrumpía el tratamiento y se realizaba un seguimiento del paciente cada 16 semanas hasta la muerte o el final del ensayo. En el momento del presente análisis con final preespecificado, que se había planeado realizar después de aproximadamente 240 muertes, se evaluaron la supervivencia general y los resultados secundarios (supervivencia general, el tiempo hasta que el dolor progresara, el tiempo hasta que se usara por primera vez quimioterapia citotóxica y el tiempo hasta el primer evento esquelético con síntomas).

Los pacientes se incluyeron desde septiembre de 2014 hasta marzo de 2018. Las características demográficas y clínicas de los dos grupos estuvieron bien equilibradas al inicio del estudio. Además, el análisis principal de supervivencia libre de metástasis demostró que, entre los pacientes con progresión metastásica, la distribución de los sitios de metástasis fue similar en los grupos de darolutamida y placebo.

El promedio del tiempo de seguimiento fue de 29.0 meses. En el momento en el que los datos se desenmascararon, los 170 pacientes que recibían placebo fueron asignados a darolutamida; los 137 pacientes que habían interrumpido el tratamiento con placebo antes de que se produjera el desenmascaramiento recibieron al menos otra terapia para prolongar la vida. Las terapias posteriores utilizadas con mayor frecuencia para prolongar la vida fueron docetaxel, acetato de abiraterona y enzalutamida. En el grupo de darolutamida, el 15% de los pacientes recibió otra terapia diferente de la darolutamida para prolongar la vida.

La supervivencia general a los 3 años fue del 83% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 80 a 86) en el grupo de darolutamida y del 77% (IC 95%: 72 a 81) en el grupo placebo. El riesgo de muerte fue significativamente menor (31%) en el grupo de

darolutamida respecto del grupo placebo (cociente de riesgo de muerte: 0.69; IC 95%: 0.53 a 0.88; $p = 0.003$). En ambos grupos, el número de muertes relacionadas con el CP fue mayor que el número de muertes por cualquier otra causa, y la mayoría de esas muertes se produjo después de la interrupción del tratamiento. La darolutamida también se asoció con beneficios significativos en todos los demás resultados secundarios, incluido el tiempo hasta el primer evento esquelético con síntomas y el tiempo hasta que se usara quimioterapia citotóxica por primera vez.

La incidencia de eventos adversos después del inicio del tratamiento fue similar en los dos grupos; no se observaron nuevas señales de seguridad.

Entre los pacientes con CP no metastásico resistente a la castración, el porcentaje de pacientes vivos a los 3 años fue significativamente mayor en el grupo de darolutamida en comparación con el grupo placebo. El tiempo hasta que se usó por primera vez quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el primer evento esquelético con síntomas y el tiempo hasta que el dolor progresara fueron significativamente más prolongados con la administración de darolutamida que con placebo. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/164563

12 - Eficacia del Olaparib en el Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la Castración

de Bono J, Mateo J, Hussain M y colaboradores

New England Journal of Medicine 382(22):2091-2102, May 2020

El cáncer de próstata metastásico resistente a la castración es una enfermedad heterogénea con pronóstico desfavorable. Hasta en el 30% de los enfermos, estos tumores expresan aberraciones en genes involucrados en la reparación del daño del ADN; los genes *BRCA1* y *BRCA2* cumplen una función decisiva en la recombinación homóloga y la reparación del ADN. Las alteraciones asociadas con pérdida de la función en estos y otros genes se asocian con cánceres de próstata más agresivos, pero confieren sensibilidad a la inhibición de PARP (*poly [adenosine diphosphate-ribose] polymerase*) en el cáncer de próstata y otros tumores.

El estudio Profound fue una investigación prospectiva, y en fase III realizada con pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPMRC) y progresión de la enfermedad en el contexto del tratamiento hormonal con nuevos agentes: enzalutamida o abiraterona.

Los pacientes con alteraciones específicas en genes predefinidos, que tienen un papel directo o indirecto en la recombinación homóloga y la reparación del

ADN (*BRCA1*, *BRCA2* y *ATM*, entre otros), fueron asignados a tratamiento con olaparib, un inhibidor de PARP, o enzalutamida o abiraterona (grupo control). El principal objetivo del estudio fue conocer la eficacia, en términos de la supervivencia libre de enfermedad confirmada en estudios por imágenes.

La investigación tuvo un diseño aleatorizado, abierto y en fase III y tuvo por finalidad determinar la eficacia del olaparib en pacientes con CPMRC, progresión de la enfermedad durante el tratamiento con enzalutamida o abiraterona y mutaciones en diversos genes asociados con la recombinación homóloga y la reparación del ADN. La cohorte A estuvo integrada por 245 pacientes con al menos una mutación en los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *ATM*, en tanto que en la cohorte B se incluyeron 142 enfermos con mutaciones en alguno de los otros 12 genes especificados de antemano. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados (2:1) a tratamiento con olaparib (en dosis de 300 mg dos veces por día) o a continuar la terapia con enzalutamida (160 mg una vez por día) o abiraterona (1000 mg una vez por día), según decisión del profesional, en combinación con prednisona, en dosis de 5 mg dos veces por día (grupo control).

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión en los pacientes de la cohorte A. Para la asignación al tratamiento se tuvo en cuenta el antecedente de tratamiento con taxanos. La enfermedad se evaluó en forma basal con los *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). La progresión de la enfermedad se estableció en pacientes con compromiso de tejidos blandos (RECIST) o de huesos, según los *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 Criteria*. Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las medianas del tiempo hasta la progresión se estimaron con curvas de Kaplan-Meier.

En la cohorte A, la supervivencia libre de progresión confirmada en los estudios por imágenes fue significativamente más prolongada en el grupo de olaparib, en comparación con el grupo control (mediana de 7.4 meses, respecto de 3.6 meses, respectivamente; HR para la progresión o la muerte de 0.34; IC 95%: 0.25 a 0.47; $p < 0.001$). También se comprobaron beneficios significativos para el índice de respuesta objetiva confirmada y el intervalo hasta la progresión del dolor.

La mediana de la supervivencia en la totalidad de los enfermos de la cohorte A fue de 18.5 meses en el grupo de olaparib, y de 15.1 meses en el grupo control; el 81% de los pacientes del grupo control que tuvieron progresión de la enfermedad pasaron a recibir olaparib en el transcurso del estudio.

El olaparib también se asoció con beneficios sustanciales en la supervivencia libre de progresión en los estudios por imágenes en la totalidad de los enfermos (cohorte A y cohorte B). Los efectos

adversos más frecuentes, en el contexto del tratamiento con olaparib, fueron la anemia y las náuseas.

Los resultados del presente estudio con pacientes con CPMRC, mutaciones en los genes *BRCA1*, *BRCA2* o *ATM*, y progresión de la enfermedad en el contexto del tratamiento hormonal con agentes de última generación, indican que el tratamiento con olaparib se asocia con riesgo 66% más bajo de progresión de la enfermedad o de mortalidad.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/163611

Contacto directo

Trabajos Distinguidos Urología 10 (2022) 25

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....
 desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Melanoma primario de pene ...	• Dr. A. A. Ornellas. Department of Urology, Instituto Nacional de Câncer, RJ 20230-130, Rio de Janeiro, Brasil
1	Asociación entre los Niveles Basales de Antígeno ...	• Dr. E. Kovac. Department of Urology, Montefiore Medical Center FRCS, Nueva York, Nueva York, EE.UU.
2	Microbioma Urinario en Mujeres Posmenopáusicas ...	• Dra. M. H. Vaughan. Department of Obstetrics & Gynecology, Division of Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, EE.UU.
3	Actualización de las Directrices de la EAU/ESPU ...	• Dra. L. A. 't Hoen. Department of Pediatric Urology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos
4	Valoraciones Referidas por los Enfermos ...	• Dra. K. E. Hoffman. Department of Radiation Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EE.UU.
5	Embolización de la Arteria Prostática ...	• Dr. F. Carnevale. Department of Radiology, University of São Paulo Medical School, San Pablo, Brasil
6	Impacto Oncológico de Retrasar la Prostatectomía ...	• Dr. S. F. Shariat. Department of Urology, Comprehensive Cancer Center, Vienna General Hospital, Medical University of Vienna, Viena, Austria
7	El Clitorofalo como Órgano...	• Dr. F. Grimstad. Division of Gynecology, Department of Surgery, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts, EE.UU.
8	Eficacia del Entrenamiento de los Músculos del Piso ...	• Dra. S. Hagen. Midwifery and Allied Health Professions Research Unit, Glasgow Caledonian University Nursing, Glasgow, Reino Unido
9	Ultrasonido Focalizado Guiado por Resonancia ...	• Dr. S. Ghai. Department of Medical Imaging, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá
10	Cirugía Asistida por Robot o Cirugía ...	• Dr. J. U. Stolzenburg. Department of Urology, University of Leipzig, Leipzig, Alemania
11	Darolutamida en el Tratamiento del Cáncer...	• Dr. K. Fizazi. Department of Cancer Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Francia
12	Eficacia del Olaparib en el Cáncer de Próstata...	• Dr. J. de Bono. Royal Marsden Hospital, Londres, Reino Unido

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Urología 10 (2022) 26

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes factores debería considerarse, de manera primordial, a la hora de decidir los intervalos entre las determinaciones de los niveles séricos de antígeno prostático específico para el diagnóstico del cáncer de próstata?	A) La edad de los enfermos. B) Los niveles séricos basales. C) Los antecedentes familiares. D) A y B son correctas. E) A, B y C son correctas.
2	¿Cuáles afirmaciones con respecto al microbioma urinario (urobioma) en mujeres posmenopáusicas son verdaderas?	A) El urobioma contiene microbiota considerada comensal, así como la considerada uropatógena. B) En general, la microbiota urinaria y la vaginal están muy asociadas. C) Los lactobacilos son menos abundantes después de la menopausia. D) Los estrógenos vaginales provocan aumento de los lactobacilos en ambos nichos. E) Todas son correctas.
3	¿Cuáles son los factores de riesgo más importantes para el reflujo vesicoureteral (RVU) de alto grado y la posterior aparición de cicatrices renales?	A) La ecografía renal anormal. B) La fiebre elevada. C) Las infecciones por patógenos diferentes de <i>Escherichia coli</i> . D) Todas son correctas. E) A y C son correctas.
4	¿Cuáles son los aspectos que deben ser especialmente considerados al momento de asesorar a los pacientes acerca de las opciones de tratamiento del cáncer de próstata localizado?	A) Los efectos adversos sexuales. B) Los efectos adversos vesicales. C) Los efectos adversos digestivos. D) Los índices de recurrencia. E) Todos ellos.
5	¿Cuáles son los efectos de la embolización de la arteria prostática en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior, asociados con hiperplasia prostática benigna?	A) Mejora del puntaje del International Prostate Symptom Score. B) Mejora de la calidad de vida. C) Reducción importante del volumen de la próstata. D) Todos ellos. E) Ningún beneficio.
6	¿Cuál es el tratamiento quirúrgico recomendado para el cáncer de próstata?	A) Prostatectomía radical. B) Prostatectomía lateral. C) Prostatectomía parcial. D) Implante de dispositivos inhibidores de andrógenos. E) Ninguno de estos.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento
1	A y B son correctas.	En un análisis secundario de una cohorte del estudio <i>Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO)</i> , en hombres de 55 a 60 años, los niveles basales de antígeno prostático específico se asociaron con el riesgo a largo plazo de diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente significativo. Los hallazgos sugieren que podrían considerarse intervalos más prolongados entre los controles, en los pacientes con niveles basales de menos de 2 ng/ml.
2	Todas son correctas.	Todas las afirmaciones son verdaderas.
3	Todas son correctas.	Los factores de riesgo más importantes para el RVU de alto grado y la posterior cicatrización son: la ecografía renal anormal, la fiebre de alto grado y las infecciones por gérmenes distintos de <i>E. coli</i> .
4	Todos ellos.	Todos estos aspectos deben ser correctamente tenidos en cuenta cuando se selecciona la opción terapéutica óptima, en pacientes con cáncer de próstata localizado con perfil de riesgo favorable o desfavorable.
5	Ningún beneficio.	En un estudio reciente con seguimiento prolongado se confirmó la eficacia de la embolización de la arteria prostática para la mejoría de los síntomas urológicos, secundarios a hiperplasia prostática benigna.
6	Prostatectomía radical.	Durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19 (marzo-junio de 2020), la cantidad de prostatectomías radicales se redujo en un 50% respecto del mismo período en 2019. Si bien este retraso en el tratamiento del cáncer de próstata no debería tener impacto en los resultados en un marco de vigilancia activa, retrasos más prolongados en pacientes con riesgo medio o alto de este tipo de cáncer podrían resultar potencialmente en la progresión de la enfermedad.
Opción	Respuesta	Fundamento