



EDITORIAL



Jorge Gutierrez-Aceves
Winston Salem, North
Carolina

El próximo congreso anual de la Asociación Americana de Urología (AUA)

esta por celebrarse en unas semanas, del 16 al 21 de Mayo, en la ciudad de Orlando Florida. Nuevamente en esta ocasión, quiero referirme a la variedad de actividades y programas educativos que serán presentados en Español o traducidos al Español durante el congreso.

Una de las actividades sobresalientes del programa anual es la sesión conjunta en Español de AUA/CAU, esta sesión continua creciendo cada año, es el programa científico internacional más concurrido durante el congreso anual, con una asistencia de más de 1,700 urólogos durante el congreso de 2013. El programa que

se desarrolla a lo largo de todo el día sábado, es coordinado en forma exitosa por el Dr. Shlomo Raz en conjunto con los líderes CAU e incluye expertos de renombre mundial en urología. El programa sigue siendo uno de los pilares de la programación científica de la AUA en cada reunión anual y este año en Orlando celebrará su vigésimo aniversario en forma ininterrumpida. Por primera ocasión este año la conferencia CAU se presentará durante esta sesión. El conferencista será nombrado por la CAU y la conferencia se llevará a cabo cada año durante esta parte del programa del congreso de la AUA. Como todos los años, este programa tendrá traducción simultánea al Español.

De igual forma, como en años pasados, las sesiones plenarias serán traducidas al Español, este es el foro en donde se presentarán investigaciones novedosas, las nuevas guías de manejo de la AUA y los últimos adelantos en medicina y cirugía urológica.

Varios cursos Instruccionales y de Post Grado, como el muy popular curso de Actualización en cáncer de Próstata 2014 (Prostate Cancer Update 2014) impartido por el Dr. William Catalona, serán traducidos simultáneamente al Español. En una atinada decisión, la AUA ha autorizado la realización de 4 cursos presentados exclusivamente en Español. El año pasado y años anteriores el curso pionero en esta categoría fue el curso de Endourología Avanzada - Manejo de Cirugía Renal Percutánea y Cirugía Intrarrenal Retrograda Compleja, dirigido por el Dr. Jorge Gutierrez-Aceves. Este año 3 cursos más en Español estarán en el programa: Manejo Médico del Hombre con Sintomatología del Tracto Urinario Bajo, dirigido por el Dr. Enrique Lenero-Llaca; Evaluación y Tratamiento de la Estrechez de la Uretra Anterior, dirigido por el Dr. Ramón Virasoro y Cirugía Renal Laparoscópica, dirigido por el Dr.

Oscar Schatlof.

Adicionalmente a las sesiones plenarias y a los cursos, el congreso anual de la AUA ofrece otras actividades educativas a sus asistentes incluyendo más de 9 horas de cirugía en vivo a través del congreso; un día (el Viernes) dedicado exclusivamente a la investigación urológica; un programa completo de Urología Oncológica; el Salón del Pueblo de la AUA (AUA's Town Hall) acerca de Imagen, Simulación y Animación en Medicina; y nuevo este año, el Fuego Cruzado: el programa de Controversias en Urología que tendrá debates en los principales tópicos de actualidad.

Para ver una lista completa de las actividades del programa y para más información acerca del Congreso Anual de la AUA, visite www.aa2014.org.

Nos vemos en Orlando! ♦

Manejo y Evaluación de la Incontinencia Geriátrica Basados en Su Valor



Ananias C. Diokno, MD
Royal Oak, Michigan

Los proveedores del cuidado de la salud incluyendo a los urólogos se encuentran en una encrucijada entre la presión por reducir los costos de la evaluación y manejo y la expectativa de dar una atención segura y de alta calidad para sus pacientes. Esto es particularmente cierto en la incontinencia urinaria del anciano, grupo donde existe una prevalencia alta (40% en la comunidad y 50% en los que residen en acilos) y un aumento en su demanda al ser una

población creciente con una contracción de recursos de salud disponibles para manejar esta enfermedad.

El abordaje basado en su valor, es una simplificación de nuestra práctica clínica utilizando abordajes basados en evidencia y promulgados por las guías clínicas patrocinadas por sociedades de especialidades como la Asociación Urológica Americana (AUA). Las guías actuales recomiendan una evaluación exhaustiva en el consultorio que incluye una historia clínica y exploración física dirigidas, exploración pélvica, evaluación de comorbilidades como la movilidad, diabetes, hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades

neurológicas etc., así como también examen general de orina con urocultivo en caso necesario. Algunos puntos adicionales a considerar son la medición orina residual post-micción, el diario miccional y el cuestionarios de síntomas (1).

Ya que muchos pacientes se presentan con incontinencia mixta, un cuestionario útil que cuantifica el porcentaje de incontinencia de esfuerzo y urgencia es el MESA (Medical, Epidemiological and Social Aspects of Aging/Aspectos Médicos, Epidemiológicos y Sociales de la Edad) (Apéndices 1 y 2). Esta evaluación en consultorio deberá ser suficiente para iniciar la primera línea de tratamiento; un Programa de Modificación Conductual (PMC).

El PMC tiene 3 componentes:

1. Educación de salud vesical, que incluye el enseñar al


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

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

Associate Editor, AUA Spanish Edition
Oscar Negrete-Pulido MD
Leon, Mexico

Manejo y Evaluación de la Incontinencia Geriátrica Basados en Su Valor

▼ Continued from page 1

paciente anatomía y fisiología renal y vesical básica.

- Un programa de entrenamiento vesical para controlar la urgencia y frecuencia urinarias mediante el aprendizaje de cómo distraer los síntomas urinarios y empleo de la micción cronometrada.
- Una rutina estricta de ejercicios de piso pélvico que incluye el aprender a identificar y contraer los músculos pélvicos.

Estudios prospectivos, aleatorizados y controlados han mostrado que el PMC impartido de forma individual o en grupos es efectivo para tratar o prevenir incontinencia (2). En el acilo de ancianos, donde puede haber ancianos frágiles, el PMC debe ser complementado con incitar la micción y ayuda para acudir al baño. Los agentes farmacológicos pueden ser utilizados si el resultado del régimen de PMC no es satisfactorio. Si este programa falla o el paciente no está motivado para aprender, la cirugía de mínima invasión con cabestrillos medio uretrales es ideal para mujeres ancianas con incontinencia de esfuerzo no complicada. En este grupo, la evaluación preoperatoria en consultorio ha sido suficiente sin la necesidad de uso de la urodinamia (URD).

Existen varios estudios prospectivos aleatorizados que demuestran que la evaluación en consultorio no es inferior que la URD y que los planes de tratamiento impulsados con URD están asociados con un incremento en el tratamiento de incontinencia urinaria de urgencia postoperatoria. Los estudios urodinámicos podrían no predecir la función miccional postoperatoria luego de un procedimiento suprapúbico o de cabestrillo pubovaginal (3-5).

En resumen, la medicina basada en su valor tiene un papel establecido para los pacientes no complicados con incontinencia urinaria. Para promover este tipo de práctica es necesario que se desarrollen estudios que determinen cuáles pruebas son las más específicas, apropiadas y con los mejores resultados al aplicarlas en una evaluación en consultorio.

Presentado en el congreso de este año de la AUA en Orlando, Florida. ♦

Appendix 1: MESA URGE INCONTINENCE QUESTIONNAIRE

- Some people receive very little warning and suddenly find that they are losing or about to lose urine beyond their control. How often does this happen to you?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- If you can't find a toilet or find a toilet that is occupied and you have an urge to urinate, how often do you end up losing urine and wetting yourself?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Do you lose urine when you suddenly have the feeling that your bladder is full?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does washing your hands cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does cold weather cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does drinking cold beverages cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)

Score = ___/18

URGE SYMPTOMS INDEX LOOK-UP TABLE				
1/18 = 6%	5/18 = 28%	9/18 = 50%	13/18 = 72%	17/18 = 94%
2/18 = 11%	6/18 = 33%	10/18 = 56%	14/18 = 78%	18/18 = 100%
3/18 = 17%	7/18 = 39%	11/18 = 61%	15/18 = 83%	
4/18 = 22%	8/18 = 44%	12/18 = 67%	16/18 = 89%	

Appendix 2: MESA STRESS INCONTINENCE QUESTIONNAIRE

- Does coughing gently cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does coughing hard cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does sneezing cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does lifting things cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does bending over cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does laughing cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does walking briskly cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does straining, if you are constipated, cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)
- Does getting up from a sitting to standing position cause you to lose urine?
___ Often (3) ___ Sometimes (2) ___ Rarely (1) ___ Never (0)

Stress Score = ___/27

STRESS SYMPTOMS INDEX LOOK-UP TABLE						
1/27 = 4%	5/27 = 19%	9/27 = 33%	13/27 = 48%	17/27 = 63%	21/27 = 93%	25/27 = 93%
2/27 = 7%	6/27 = 22%	10/27 = 37%	14/27 = 52%	18/27 = 67%	22/27 = 81%	26/27 = 96%
3/27 = 11%	7/27 = 26%	11/27 = 41%	15/27 = 56%	19/27 = 70%	23/27 = 85%	27/27 = 100%
4/27 = 15%	8/27 = 30%	12/27 = 44%	16/27 = 59%	20/27 = 74%	24/27 = 89%	

Actualización Sobre la Red de Investigación Mapp



J. Quentin Clemens
Ann Arbor, Michigan

En el 2008 el National Institute of diabetes and Digestive and Kidney Diseases/ Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y del Riñón (NIDDK) inició una red de investigación llamada MAPP (Multidisciplinary Approach to Study of Chronic Pelvic Pain/ Abordaje Multidisciplinario para el Estudio del Dolor Pélvico Crónico) con un estudio de colaboración, multicéntrico, con un abordaje de mayor amplitud que el que se realizaba con anterioridad, para el estudio de la Cistitis Intersticial/ Síndrome de vejiga dolorosa (CI/SVD) así como el síndrome de Prostatitis Crónica / Dolor Pélvico Crónico (PC/SDPC).

El principal enfoque de la red MAPP es el Estudio Epidemiológico y Fenotípico (EF). Este estudio fue

diseñado para proveer una descripción detallada de las características de los pacientes (fenotipos) e identificar posibles subgrupos basados en la descripción longitudinal de síntomas.

El otro objetivo clave fue el señalar la relación entre las condiciones urológicas de dolor y los síndromes no urológicos asociados (fibromialgia, síndrome de colon irritable, síndrome de fatiga crónica).

Diseño del Estudio e Inclusión

De diciembre de 2009 a diciembre de 2012 se reclutaron 424 pacientes con CI/SVD o PC/SDPC, 415 controles asintomáticos y 200 controles positivos con diagnóstico de fibromialgia, síndrome de colon irritable y/o síndrome de fatiga crónica. Todos los sujetos completaron el estudio fenotípico profundo inicial, incluyendo características clínicas, demográficas y psicosociales, examen físico, toma de muestras, pruebas de sensibilidad cuantitativa para identificar el umbral doloroso a la presión y estudios de imagen cerebral (apéndice 2).

El seguimiento se realizó durante 12 meses, con una recolección de datos cada dos semanas vía internet y una evaluación profunda de fenotipo a los 6 y 12 meses. El índice de retención de los participantes a los 12 meses fue de 83% y adherencia al protocolo de estudio de 83%.

Se incluyó la pregunta acerca del aumento agudo de los síntomas (crisis) en cada evaluación de síntomas longitudinales. Los factores de riesgo desencadenantes de las crisis de síntomas fueron evaluados (factores dietéticos, actividad física, estrés, actividad sexual, infecciones recientes) para pacientes que reportaron alguno de estos (limitado a 3 evaluaciones por sujeto que reportaron más de 3 crisis). Los mismos factores de riesgo fueron también recolectados de forma aleatoria en los pacientes que no reportaron crisis de síntomas y fueron tomados como controles. Se realizaron análisis de orina y marcadores biológicos durante los episodios de crisis sintomáticas.

Análisis de datos

Este análisis se encuentra en curso y los resultados que aquí se presentan deben ser considerados como

preliminares.

Resultados-Datos basales

Los resultados en términos de edad, severidad y duración de los síntomas fueron similares a los reportados en la literatura. Los pacientes con dolor urológico tienen mayor nivel de síntomas urológicos que los grupos control, como era de esperarse. El grado de dolor no urológico y síntomas psicosociales son similares en los pacientes con dolor urológico y los controles positivos.

La mayoría (75%) de los pacientes con dolor urológico tiene sitios de dolor mas allá de la pelvis, lo que apoya la idea de que el dolor centralizado es común en estos pacientes. Los resultados del análisis de grupo, incorporaron 39 preguntas, identificaron un fenotipo vesical específico caracterizado por dolor al momento de llenado vesical o urgencia urinaria dolorosa, el 51% de los pacientes refrendaron ambos síntomas. El análisis preliminar indica que los sujetos con dolor centralizado (dolor pélvico y mas allá) y aquellos con un fuerte fenotipo específico vesical tienen

▼ Continued on page 4

Appendix 1: MAPP Research Network Study Group

Executive Committee

J. Quentin Clemens, MD, Network Chair
Philip Hanno, MD
Michel Pontari, MD
J. Richard Landis, PhD
M. Scott Lucia, MD
Chris Mullins, PhD
Ziya Kirkali, MD
John W. Kusek, PhD

Northwestern University Discovery Site

David J. Klumpp, PhD, Co-Director
Anthony J. Schaeffer, MD, Co-Director

University of Iowa Discovery Site

Karl J. Kreder, MD, Director

University of Washington Discovery Site

Debra Buchwald, Director

Additional Sites

Harvard Medical School/Boston Children's Hospital
Marsha A. Moses, PhD, Director

Stanford University

Sean Mackey, MD, PhD, Director

Queens University

J. Curtis Nickel, MD, Director

Drexel University College of Medicine

Garth D. Ehrlich, PhD

University of Pennsylvania Data Coordinating Core

J. Richard Landis, PhD, Director

University of Colorado Tissue Analysis & Technology Core

M. Scott Lucia, MD, Director

UCLA Discovery Site

Emeran Mayer, MD, Co-Director
Larissa V. Rodriguez, MD, Co-Director

University of Michigan Discovery Site

Daniel J. Clauw, MD, Co-Director
J. Quentin Clemens, MD, Co-Director

Washington University, St. Louis Discovery Site

Gerald Andriole, MD, Co-Director
H. Henry Lai, MD, Co-Director

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)

Chris Mullins, PhD
John W. Kusek, PhD
Ziya Kirkali, MD
Tamara G. Bavendam, MD

Appendix 2: Baseline MAPP Phenotyping Battery

Instrument

Likert Symptom Severity Scales
Interstitial Cystitis Symptom and Problem Index
American Urological Association Symptom Index
RAND Interstitial Cystitis Case Definition Questionnaire
Genitourinary Pain Index
Female Sexual Function Index
International Index of Erectile Function
University of Washington Male Sexual Function Scale
Self-Esteem and Relationship Questionnaire
Complex Multi-Symptom Inventory
Brief Pain Inventory
PROMIS™: Fatigue Module
PROMIS: Sleep Disturbance Module
Multiple Abilities Self-Report Questionnaire
Perceived Stress Scale
Hospital Anxiety and Depression Scale
PROMIS: Anger Module
Positive and Negative Affect Scale
International Personality Item Pool
Coping Strategies Questionnaire
Beliefs in Pain Control Questionnaire
Childhood Traumatic Events Scale
Recent Traumatic Events Scale
Pain Body Map

Actualización Sobre la Red de Investigación Mapp

▼ Continued from page 3

menor tendencia a mejorar durante el primer año de seguimiento.

Pruebas de dolor experimental

Las pruebas de umbral del dolor en los puntos de presión fueron evaluados utilizando un protocolo validado y estandarizado. Los pacientes con dolor urológico fueron más sensibles al dolor que los controles sanos pero ligeramente menos sensibles que los controles positivos. Las medidas de

umbral del dolor basal resultaron ser predictivas para aquellos con progresión de los síntomas urológicos al primer año.

Resultados de neuroimagen

Aun no se han realizado los estudios correspondientes en todos los centros participantes. El análisis inicial ha mostrado que, comparado con los controles, los pacientes con dolor urológico presentan un incremento en el tamaño de la corteza somatosensorial primaria derecha y estos hallazgos están relacionados con la severidad del dolor. También, fueron identificadas anomalías en la

corteza motora que controla los músculos del piso pélvico, las regiones del cerebro medio y el tronco cerebral así como en las regiones cerebrales sensitivas. Utilizando estos datos, se desarrollaron algoritmos estadísticos que podrían diferenciar entre los sujetos con dolor urológico de los controles sanos con una precisión del 72.7%.

Biomarcadores

La red de investigadores MAPP ha identificado 15 biomarcadores para investigación adicional, estos fueron identificados basándose en su expresión diferente en orina en los pacientes con dolor urológico comparados

con los controles asintomáticos. Futuros estudios podrían correlacionar estos marcadores con la severidad de los síntomas y otros parámetros.

En conclusión, la red de investigación MAPP representa un estudio sin precedentes y con un nuevo modelo de investigación multidisciplinaria y multicéntrico. Se espera que los resultados finales sean útiles para identificar subgrupos de la enfermedad así como datos importantes en su fisiopatología para futuros estudios y finalmente mejorar el manejo clínico.

Presentado en el congreso de este año de la AUA en Orlando, Florida. ♦

Los Efectos Adversos de los Medicamentos en la Reproducción Masculina



Ajay K. Nangia, MBBS, FACS
Kansas City, Kansas

Los Centros para Evaluación Nacional del Crecimiento Familiar y

la Prevención y Control de la Enfermedad han mostrado que dos tercios de los hombres tiene su primer niño entre las edades de 20 y 30 años y tres cuartos de ellos a la edad de 40 años (1). El número promedio de hijos nacidos de hombres casados o previamente casados es de 2.

Los medicamentos que afectan la reproducción del hombre pueden ser divididos en grupos que afectan diferentes vías fisiológicas, incluyendo trastornos endocrinos del eje hipotálamo-pituitaria-testículo (HPT), gonadotoxinas directas a la producción o al transporte de espermatozoides testiculares, inhibidores de la transferencia de espermatozoides a la eyaculación (emisión), inhibidores de la eyaculación, inhibidores de la contracción del cuello vesical con eyaculación retrograda y aquellos que causan disfunción eréctil y/o que afectan la libido.

Varios medicamentos comúnmente utilizados en Urología tienen que ser considerados. Prescribir sustitutos de testosterona (T) se ha convertido en uno de los mercados con más crecimiento en el campo de la salud con un incremento de 170% en ventas durante los últimos 5 años y 500% de incremento desde 1993 (2).

Esto no incluye el uso de esteroides anabólicos que es un problema por separado.

En un estudio reciente la incidencia de iniciación de testosterona incrementó dramáticamente de 2000 a 2011 en los Estados Unidos, particularmente desde 2008 (3). Este estudio también demostró que 50,800 hombres (12.4% en los E.U que iniciaron tratamiento con testosterona tenían entre 18 y 39 años, con 74% estando entre los 40 y 64 años. Estos datos son preocupantes dado que sugieren que la testosterona está siendo prescrita a hombres que están potencialmente en edad reproductiva (3).

La testosterona exógena, especialmente el tratamiento con inyección, causa infertilidad por supresión del eje HPT con disminución de la hormona folículo estimulante, la hormona luteinizante, la T intratesticular y finalmente con una disminución de la espermatogénesis. A pesar de este efecto, más hombres en edad reproductiva parece que están tomando T debido a la falta de conocimiento de los efectos contraceptivos o debido a la mala concepción de que la T aumenta la fertilidad.

Esta mala concepción no solo se ve en no-urologos, un estudio demostró que 25% de los urólogos utilizaron T como tratamiento empírico para infertilidad masculina (4). Los autores han demostrado que el uso de T como la causa o asociación en la población de hombres infértiles es de 7%, significativamente mayor de lo que ha sido publicado en un estudio

Canadiense en donde la frecuencia de uso de uso de fue 1.3% (2). La mayoría de los hombres recupera la producción de espermatozoides al suspender el uso de T, pero un grupo de hombres puede haber tenido causas no reconocidas de falla testicular genética y no recuperan la espermatogénesis.

Investigaciones han demostrado que el uso de inhibidores de la 5 alfa reductasa tales como finasteride o dutasteride pueden tener un efecto en la concentración de espermatozoides, la movilidad y el volumen de semen (5). También se ha demostrado que pueden producir una pérdida significativa de la libido y disfunción eréctil en algunos hombres, lo cual puede ser prolongado (6).

Alfa bloqueadores selectivos tales como tamsulosina y alfuzosina pueden causar disminución de la emisión en la transferencia de espermatozoides a la uretra prostática y también relajar el cuello de la vejiga para causar eyaculación retrograda. Estos efectos son dosis dependientes y al suspender el medicamento, los efectos deben resolverse.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden inhibir la eyaculación centralmente al afectar la prolactina y el eje HPT. Antihipertensivos como diuréticos tiazidas y bloqueadores alfa y beta no selectivos como propanolol pueden ocasionar disfunción eréctil. Bloqueadores de los canales de calcio pueden afectar la función de calcio espermática directamente y afectar la producción, la movilidad de espermatozoides y la reacción acrosómica. La espironolactona disminuye el deseo sexual, causa disfunción eréctil y tiene un efecto antiandrogénico con inhibición de la producción de testosterona, así como promueve la testosterona a estrógeno con potencial alteraciones en

el semen.

Los antibióticos tienen un efecto variable. La nitrofurantoina con terapia a dosis altas ha mostrado que causa detención de la maduración de los espermatozoides. La eritromicina causa reducción en la movilidad de los espermatozoides y la tetraciclina posiblemente también disminuya la movilidad debido a unión del antibiótico al espermatozoide.

La base de datos de la Evaluación, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, siglas en inglés), estima que 20,000 pacientes en edad reproductiva reciben quimioterapia o radiación por año. Las más comunes malignidades en los hombres jóvenes son la enfermedad de Hodgkin, el cáncer testicular y la leucemia linfocítica aguda. La toxicidad reproductiva de los medicamentos quimioterapéuticos dependen del agente utilizado, del tamaño y del intervalo de las dosis. Tiene un efecto perjudicial ya que causa daño al epitelio germinal, a las células de Sertoli y/o a las células de Lyding. Los agentes quimioterapéuticos que tienen un potencial para recuperación de la espermatogénesis incluyen prednisona, cisplatino, doxorubicina, bleomicina, vinblastina y decarbazina. La recomendación común es utilizar terapia con multiagentes para minimizar los efectos de agentes únicos. La criopreservación de espermatozoides es recomendada antes de iniciar la quimioterapia en caso de que se produzca azoospermia o oligospermia severa.

En conclusión, varios medicamentos pueden afectar varios aspectos de la reproducción en el hombre.

Presentado en el congreso de este año de la AUA en Orlando, Florida. ♦

Una Nueva Opción en la Evaluación de Hombres con Biopsias de Próstata Previamente Negativas



Simpa S. Salami, MD, Art R. Rastinehad, DO MPH

Presentación del Caso

Un hombre caucásico de 59 años se presentó para evaluación de un antígeno prostático específico (APE) anormal. Había sido sometido a 3 biopsias de próstata previas negativas debido a un APE en incremento. Su última biopsia negativa fue hace 2 años con un APE de 5.0 ng/ml. No tenía historia familiar de cáncer de próstata, tenía un examen rectal digital normal y actualmente un APE era de 8.3 ng/ml.

Cuales son los siguientes pasos posibles en la evaluación de este paciente?

Una alternativa sería considerar el uso de otra forma de APE, por ejemplo, el por ciento de APE libre en este paciente fue de 11.7%, la densidad de APE fue 0.267 ng/ml/cc y la velocidad de APE fue 2.15 ng/ml por año. Nomogramas como el calculador de riesgo del Estudio de Prevención para el Cáncer de Próstata (PCPT, siglas en inglés) puede mejorar la selección de pacientes en riesgo de cáncer de próstata clínicamente significativo. Utilizando las variables relevantes del calculador de riesgo de PCPT, el perfil de riesgo de este paciente fue un 8% de probabilidad de cáncer de grado alto, un 14% de probabilidades de cáncer de grado bajo y 78% de probabilidades de que la biopsia sea negativa para cáncer. Se ha recomendado realizar biopsia si el riesgo calculado de PCPT para cáncer de alto grado es de 15% o mayor, o si el riesgo de cualquier cáncer de próstata es de 30% o mayor (1).

Alguna indicación para Imágenes de Resonancia Magnética Multiparamétrica de Próstata (IRM-MP)?

Los autores han introducido a su práctica clínica la IRM-MP en la evaluación de los hombres con por lo

menos 1 biopsia previa negativa. La IRM-MP realizada en este paciente reveló una lesión de 0.33 cc en la zona central izquierda anterior de la próstata con una sospecha nivel 5 en una escala de Likert de 5 puntos (partes A a C en la figura). Una biopsia de la lesión guiada con imagen de fusión de IRM/ultrasonido transrectal (USTR) reveló un cáncer de próstata Gleason 4+3 (parte D de la figura). Una biopsia estándar de 12 muestras realizada al mismo tiempo fue negativa para cáncer.

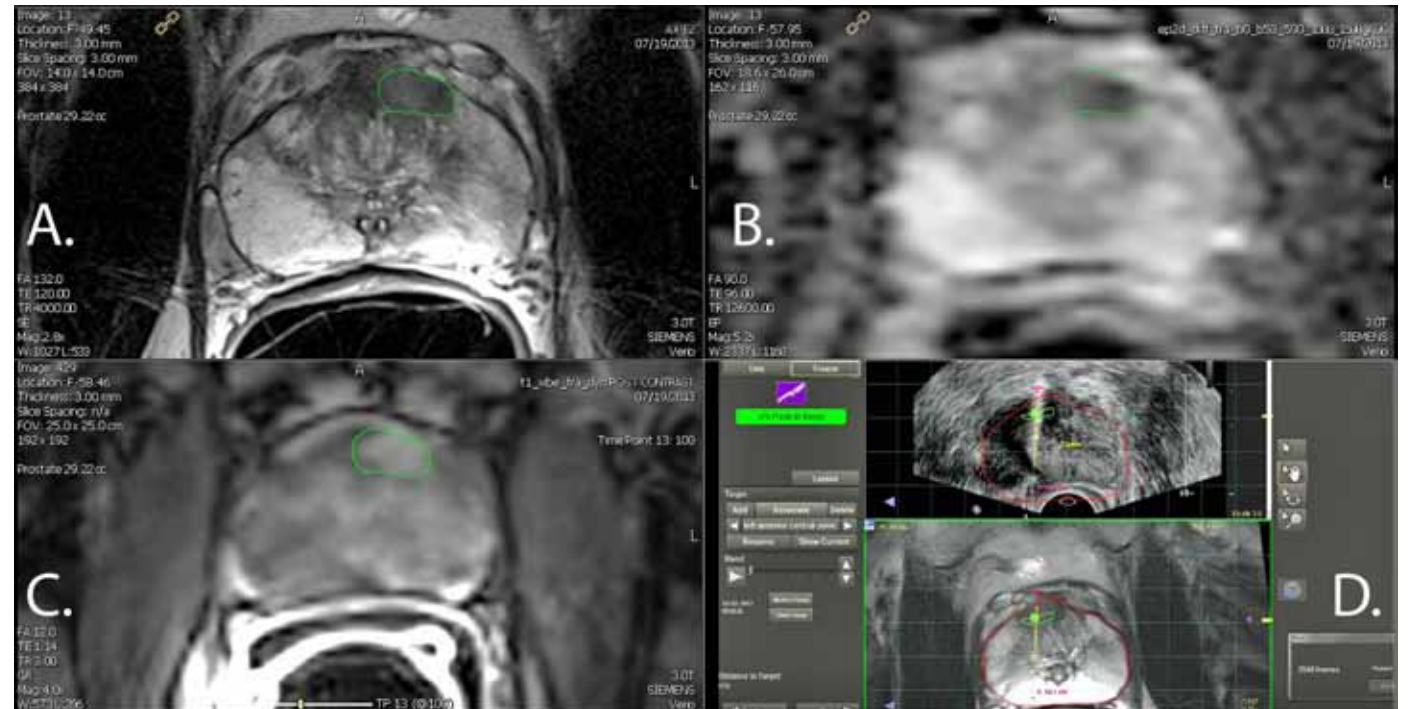


Figura. IRM-MP demuestra una lesión central izquierda anterior y una biopsia guiada con fusión de IRM/USTR. A, IRM T2 atenuada muestra la lesión hipointensa en la glándula central izquierda anterior. B, un mapa de la próstata con coeficiente de difusión aparente (CDA) demuestra la lesión con CDA de $436 \times 10^{-6} \text{ mm}^2$ por segundo. C, IRM de contraste dinámico aumentado muestra aumento en la lesión (curva de aumento focal tipo 3, no mostrada). D, biopsias de la lesión guiadas con fusión de IRM/USTR.

Discusión

Las biopsias de próstata guiadas por USTR están limitadas por errores en la muestra, por lo tanto perdiendo cánceres localizados en el ápex anterior, en el estroma fibromuscular anterior y en la glándula central de la próstata debido a dificultad para muestrear estas áreas. Hay alguna evidencia creciente de la utilidad de IRM-MP y de la tecnología de fusión para mejorar la detección de cáncer de próstata (2,3).

Los autores estarán presentando este año durante la AUA un estudio comparativo entre IRM-MP y el

calculador de riesgo de PCPT para predecir el cáncer de próstata (4). Este estudio reporta que la IRM-MP mejoró la detección de cáncer de próstata comparado con el calculador de riesgo de PCPT, así mismo el estudio demostró que la IRM-MP predijo en forma mejor los cánceres de próstata clínicamente significativos (IRM-MP AUC 0.84 vs PCPT AUC 0.68).

Más estudios clínicos deben contestar preguntas acerca del valor predictivo negativo de la IRM, el rol de la IRM en pacientes con biopsias previas negativas y que constituye una lesión clínicamente significativa en la IRM. ♦

1. Nam RK, Kattan MW, Chin JL et al: Prospective multi-institutional study evaluating the performance of prostate cancer risk calculators. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 2959.
2. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR et al: Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011; **186**: 1281.
3. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS et al: Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol* 2014; **191**: 1749.
4. Salami S, Fakhoury M, Ryniker L et al: Comparison of the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) risk calculator and magnetic resonance imaging in selecting men for prostate biopsies. *J Urol, suppl.*, 2014; **191**: e549, abstract PD19-09.

Los Efectos Adversos de los Medicamentos en la Reproducción Masculina

▼ Continued from page 4

1. Martinez G, Daniels K and Chandra A: Fertility of men and women aged 15-44 years in the United States: National Survey of Family Growth, 2006-2010. *Natl Health Stat Report* 2012; **51**: 1.
2. Samplaski MK, Loai Y, Wong K et al: Testosterone use in the male infertility population: prescribing patterns and effects on semen and hormonal parameters. *Fertil Steril* 2014; **101**: 64.
3. Layton JB, Li D, Meier CR et al: Testoster-

one lab testing and initiation in the United Kingdom and the United States, 2000-2011. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; Epub ahead of print.

4. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE et al: Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol* 2012; **187**: 973.
5. Samplaski MK, Lo K, Grober E et al: Finasteride use in the male infertility population: effects on semen and hormone parameters. *Fertil Steril* 2013; **100**: 1542.
6. Traish AM, Hassani J, Zitzmann M et al: Adverse side effects of 5 α -reductase inhibitor therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med* 2011; **8**: 872.

Enfermedad de Peyronie: Razon Fundamental de Las Tecnicas de Invasion Minima y Porque Los Resultados Historicos Han Sido Menores Que Lo Ideal



Jacob Rajfer, MD
Los Angeles, California

La Enfermedad de Peyronie (EP) en el sentido clásico, no es una enfermedad reciente. La evidencia actual sugiere que la placa de la EP que clínicamente es evidente en los pacientes diagnosticados, histológicamente se asemeja mucho a la de una cicatriz hipertrofica.

Debido a que la "Placa de Peyronie" del humano puede ahora ser reproducida experimentalmente en la túnica albugínea (TA) de animales mediante mecanismos utilizados para inducir cicatrices un una gran variedad de tejidos, ahora tenemos ciertas pistas del porque la mayoría de terapias para tratar la EP que han sido reportadas en la literatura urológica, no han llegado a buen término.

El desarrollo de un régimen terapéutico de cualquier enfermedad requiere de entender la patogénesis de la misma, y fue esta ignorancia científica la que obstaculizó el éxito terapéutico en EP. La primer pista de que los eventos bioquímicos eran

importantes en la patogenia de la placa de EP se observó en 1997 en el trabajo de Somers y Dawson (1), quienes mostraron de forma concluyente que el 97% de las placas extirpadas contenían fibrina, una proteína profibrótica que habitualmente se encontraba solo en la sangre y nunca en la TA. De esta sobresaliente observación se asumió que algún tipo de traumatismo o microtrauma de la TA ocasiona que esta proteína extremadamente profibrótica, de alguna manera se extravasara de la sangre hacia la TA.

La siguiente pista acerca de lo que ocurre a nivel molecular dentro de la placa vino en los principios del año 2000, cuando se determinó que la placa parece estar compuesta principalmente por una sobreexpresión de colágena además de un incremento en un tipo de célula específico, el miofibroblasto que normalmente se asocia a la recuperación de un tejido traumatizado (2).

En cualquier lesión traumática los miofibroblastos son inducidos a promover la curación de ese tejido, una vez sanado, la célula va hacia la apoptosis. Sin embargo en EP, como en otras condiciones fibróticas como Dupuytren, se encontró que

estos miofibroblastos persisten y la mayoría son responsables de la sobreexpresión de colágena encontrada en la placa (2).

La tercer pista bioquímica fue que las especies reactivas de oxígeno (ERO), un indicador de estrés oxidativo, y la inducible sintasa de oxido nítrico (iNOS), 1 de 3 isoformas de NOS que normalmente se encuentran solo en macrófagos y células de Kupffer y en ciertos estados inflamatorios, también se encuentran aumentadas en la placa (3).

Otro factor que limitó el progreso científico del la EP durante el siglo 20 fue la falta de un modelo animal. Sin embargo, esto también cambio en 1997, cuando se demostró por primera vez que la inyección de uno o varios componentes profibróticos como la fibrina en la TA de una rata, produjo en esta especie animal una placa parecida a la de EP que se asemeja mucho a la del humano (4).

De hecho, fue este modelo de EP inducida por esta fibrina el que otorgó respuestas del porque sólo la fibrina parece persistir en la placa de EP incluso años después de la lesión peneana. Esto parece ser debido a la inducción en la placa de niveles aumentados del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (IAP-1), una proteína que se sabe que inhibe la fibrinólisis. A partir de esto, se ha sugerido que el incremento de IAP-1 impide la lisis de fibrina, hace que el estímulo fibrótico en la TA sea persistente y resulte en la sobreproducción de colágena por la retención de miofibroblastos en la placa (ver figura).

Estos descubrimientos llevaron a identificar algunos de los procesos bioquímicos que son importantes en el desarrollo de la placa. Siempre se asumió que la presencia de la enzima iNOS la cual es capaz de producir grandes cantidades de oxido nítrico, era simplemente debido a una respuesta inflamatoria que ocurre con cualquier tipo de lesión traumática (3). Sin embargo, ahora se cree que la inducción de iNOS en la EP es actualmente la respuesta endógena antifibrótica del tejido a la lesión en su intento de prevenir la producción de fibrosis en la TA (2). De hecho, cuando la iNOS y por lo tanto, la producción de oxido nítrico es farmacológicamente bloqueada luego de una inyección de un componente profibrótico en la TA para inducir una placa de EP, existe un incremento en

el proceso profibrótico, lo que entonces provoca un mayor deposito de colágena de lo esperado.

A la inversa, cuando iNOS y por tanto, la producción de oxido nítrico esta sobre-regulada en este marco experimental, el resultado es la inhibición de la formación de la placa, quizá por la disminución de ERO, una inhibición del IAP-1 y un incremento de la apoptosis de los miofibroblastos con una subsecuente disminución en la producción de colágena (6).

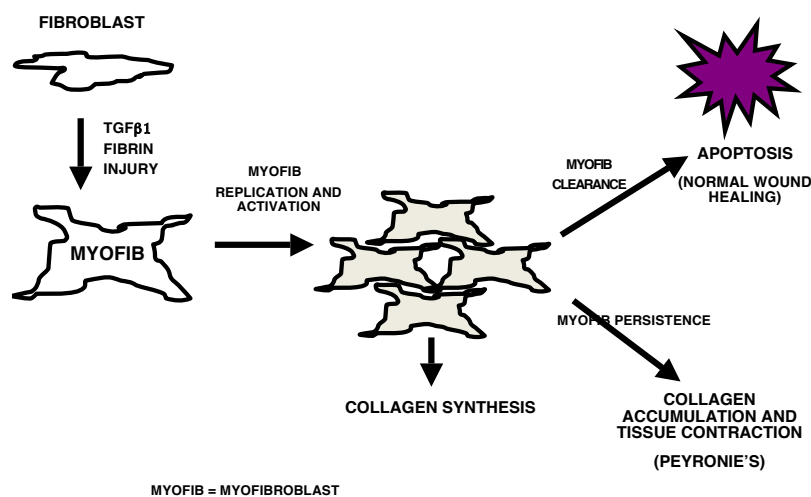
Ahora que han sido identificados algunos de los principales eventos bioquímicos que ocurren en la TA luego de la lesión, es sólo cuestión de tiempo para que sean ideados nuevos regímenes de tratamiento que inhiban la fibrosis de forma simultánea a la ayuda del proceso antifibrótico.

Por consiguiente, creemos que un tratamiento exitoso de la EP será con la integración de 3 frentes 1) la lisis y degradación del exceso de colágena que ya se encuentra presente al momento del diagnóstico; 2) remover el estímulo profibrótico que ocurre en la placa y 3) inhibir la función de aquellas células en la TA que están involucradas en la producción excesiva de colágena. Esta terapia dirigida tendrá una mayor oportunidad de éxito que lo que hemos visto aplicado en la última mitad del siglo.

Presentado en el congreso de este año de la AUA en Orlando, Florida. ♦

1. Somers KD and Dawson DM: Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. *J Urol* 1997; **157**: 311.
2. Vernet D, Ferrini MG, Valente EG et al: Effect of nitric oxide on the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts in the Peyronie's fibrotic plaque and in its rat model. *Nitric Oxide* 2002; **7**: 262.
3. Bivalacqua TJ, Diner EK, Novak TE et al: A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol* 2000; **163**: 1992.
4. El-Sakka AI, Hassoba HM, Chui RM et al: An animal model of Peyronie's-like condition associated with an increase of transforming growth factor beta mRNA and protein expression. *J Urol* 1997; **158**: 2284.
5. Davila HH, Magee TR, Zuniga FI et al: Peyronie's disease associated with increase in plasminogen activator inhibitor in fibrotic plaque. *Urology* 2005; **65**: 645.
6. Gonzalez-Cadavid NF and Rajfer J: Treatment of Peyronie's disease with PDE5 inhibitors: an antifibrotic strategy. *Nat Rev Urol* 2010; **7**: 215.

Papel de los Miofibroblastos en la cicatrización del tejido/fibrosis



Implicaciones a Largo Plazo del Riñón Único Funcional



**Patrick D. Brophy, MD,
MHCDS**
Iowa City, Iowa

El impacto económico y físico de la enfermedad renal crónica (ERC) y la enfermedad renal terminal (ERT) es asombroso (1,2). Sorprendentemente, se sabe muy poco en relación a la historia natural y a las implicaciones de largo plazo de la reducción en la masa renal en la forma de riñones únicos congénitos o adquiridos. La vida de individuos con riñones únicos bien puede complicarse por una ERC o ERT y a no existen estrategias renoprotectoras para disminuir ese riesgo.

En particular la historia natural de niños con riñones únicos ha sido un tema de estudios recientes, sobre todo para tratar de dar respuesta a varias preguntas; cual es la evolución a largo plazo de estos niños?, cuales parámetros deben ser monitoreados en el largo plazo en estos individuos? y finalmente, que tan frecuente estos niños deben ser monitoreados?

Los riñones únicos congénitos son generalmente un subcomponente de una amplia variedad de anomalías congénitas conocidas como Anormalidades Congénitas del Riñón y del Tracto Urinario (ACRTU). ACRTU sigue siendo la más común causa de ERT en niños. Los riñones únicos funcionales (RUF) debido a agenesia renal unilateral están presentes en 1/500 a 1/1,000 individuos (3). Riñones único adquiridos en el niño generalmente resulta de la remoción quirúrgica debido a tumores (por ejemplo Tumor de Willms), de obstrucción unilateral severa con pobre función o de dificultad para controlar la hipertensión debido a un riñón cicatrizado o con pobre función (3).

Cual es la evolución a largo plazo de los niños con riñones únicos funcionales congénitos?

Revisando el concepto de hiperfiltración, este se origina de la observación de que animales después de ser sometidos a nefrectomía, pueden desarrollar hipertrofia compensatoria en el riñón residual sin incremento en el número de nefronas (3-5). Estas nefronas remanentes trabajaron más

duro y tuvieron velocidades de filtración aumentadas. Con el tiempo estos animales experimentaron hipertensión, proteinuria y cicatrización glomerular. Los humanos nacen con una dotación de nefronas específica y generalmente el número de filtros no aumenta pasadas las 36 semanas de gestación. La dotación limitada de nefronas es un determinante importante de riesgo de daño renal a lo largo de la vida, ya que el envejecimiento está asociado con la pérdida de nefronas, velocidad de filtración glomerular reducida y mayor presión arterial.

Dos estudio recientes se refieren a las implicaciones a largo plazo de pacientes con riñones solitarios debido a ACRTU. En un estudio de 312 pacientes con ACRTU, 71 pacientes tuvieron RUF y 21 de esos paciente requirieron diálisis a la edad de 30 años. Individuos con RUF tiene 40% de posibilidades de requerir diálisis a la edad de 30 años (6). En el estudio de RIMONO (Riñón de Origen Monofuncional) demostró que el daño renal está presente a edad temprana en niños con RUF congénito o adquirido. El RUF conlleva un riesgo aumentado de desarrollar ERC e la edad adulta y el daño renal fue más pronunciado en individuos con ACRTU ipsilateral (7).

Que parámetros deben ser monitoreados en Individuos con RUF?

Recomendaciones basadas en opiniones para monitoreo a largo plazo desarrolladas por nuestro centro (8) y otros permanecen en continuo movimiento. Varios abordajes parecen ser razonables:

- Considerar los RUF como una enfermedad progresiva similar a las valvas uretrales posteriores
- Implementar ultrasonografía prenatal estándar para diagnóstico temprano
- Monitorear dieta, crecimiento y status nutricional
- Evitar o prevenir factores de riesgo adicionales tales como medicamentos nefróticos, infecciones del tracto urinario y daño renal isquémico
- Seguimiento clínicos de cada niño con RUF al nacimiento
- Monitorear la presencia de ACRTU ipsilateral, incluyendo reflujo vesicoureteral

a través de cistograma de vaciamiento

- Incluir monitoreo de la presión sanguínea, urianálisis, creatinina sérica y el tamaño renal en el seguimiento
- Monitorear la velocidad de filtración glomerular en forma cercana a través de la adolescencia
- Coordinar una transición ordenada del cuidados pediátricos a los cuidados del adulto con monitoreo cercano en la edad adulta para detectar ERC
- Prevenir obesidad y diabetes
- Monitorear y tratar en forma agresiva la hipertensión y la proteinuria con medicamentos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Que tan frecuentemente necesitan ser monitoreados los individuos con RUF?

Recomendaciones basadas en opiniones recientes (9) han sugerido monitoreo de la presión sanguínea y microalbuminuria una o dos veces por año. Ultrasonido renal y medición de la función renal cada 5 años en paciente sin ACRTU ipsilaterales. Un monitoreo más frecuente se sugiere en pacientes con ACRTU ipsilaterales y en cualquier paciente bajo tratamiento médico para proteinuria/ hipertensión o en aquellos con velocidad de filtración glomerular menor 60 ml/min/1.73 m².

Estudios longitudinales más

grandes son necesarios para diferenciar las implicaciones clínicas entre RUF congénitos y adquiridos, así como de la asociación de RUF congénitos con ACRTU. Un monitoreo pragmático de los pacientes con RUF debe permitir un diagnóstico temprano y un control agresivo de la hipertensión y de la proteinuria con medicamentos y con un estilo de vida que pueda prolongar la longevidad renal.

Presentado en el congreso de este año de la AUA en Orlando, Florida. ♦

1. Andersen MJ and Friedman AN: The coming fiscal crisis: nephrology in the line of fire. Clin J Am Soc Nephrol 2013; **8**: 1252.
2. Zatz R, Romão JE Jr and Noronha IL: Nephrology in Latin America, with special emphasis on Brazil. Kidney Int Suppl 2003; **83**: S131.
3. Chevalier R: When is one kidney not enough? Kidney Int 2009; **76**: 475.
4. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG et al: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol 1981; **241**: F85.
5. Brenner BM and Mackenzie HS: Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. Kidney Int Suppl 1997; **63**: S124.
6. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V et al: Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Kidney Int 2009; **76**: 528.
7. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A et al: Renal injury in children with a solitary functioning kidney—the KIMONO study. Nephrol Dial Transplant 2011; **26**: 1533.
8. Westland R, Schreuder MF, Ket JC et al: Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. Nephrol Dial Transplant 2013; **28**: 1844.
9. Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB et al: Clinical implications of the solitary functioning kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2013; Epub ahead of print.

Implicaciones Clínicas Del Proyecto Atlas Genómico Del Cáncer En El Tumor de Vejiga Musculo-Invasor



**Seth P. Lerner, MD,
FACS**



**John N. Weinstein, MD,
PhD**

El proyecto Atlas Genómico del Cáncer (AGC) es un esfuerzo de el Instituto Nacional de Cáncer por caracterizar exhaustivamente el

genoma de 25 neoplasias comunes y algunos tumores raros. Los tumores genitourinarios son prominentes y cuentan ya con proyectos terminados en cáncer de células claras así como el recientemente publicado de cáncer de vejiga músculo-invasor (1). El análisis de otros tumores como carcinoma renal cromóforo y papilar, testicular de células germinales y adenocarcinoma prostático se encuentra

Implicaciones Clínicas Del Proyecto Atlas Genómico Del Cáncer En El Tumor de Vejiga Musculo-Invasor

Continued from page 7

actualmente en curso (fig 1).

Las muestras congeladas en fresco de los especímenes que cumplen con los criterios estrictos de inclusión, son enviadas al centro de proceso de biospesimenes en donde se les realizan otros procesos moleculares e histológicos de control de calidad. Se les extrae DNA, RNA y proteínas para ser distribuidos a los centros de caracterización genómica. Los hallazgos moleculares son entonces integrados para producir una caracterización completa del genoma único de cada tipo de tumor resultando en un "proyecto de genoma humano" para cada centro (fig.2). Luego de la publicación del primer "artículo marca" de un cáncer dado, los datos son almacenados en un depósito con acceso libre, creando así, una fuente valiosa de información para la comunidad de investigación.

Los aspectos del proyecto AGC son la descripción exhaustiva y el análisis integrador de las mutaciones somáticas, variaciones en el número de copias, patrón de expresión incluyendo mRNA, miRNA y proteína, y metilación para cada tumor individual. Reportamos los primeros 131 tumores uroteliales músculo-invasores (T2-4) (1). El cáncer de vejiga tiene uno de los mayores índices de mutación de entre todos los tumores estudiados y es similar a los tumores de pulmón y el melanoma. Esto podría contribuir en parte a la muy particular heterogeneidad que se encuentra en

los tumores de urotelio con fenotipos histológicos complejos y sensibilidad variable a la quimioterapia.

Encontramos 32 genes significativamente mutados (GSM) incluyendo muchos que son potencialmente elegibles como terapia blanco con fármacos ya aprobados para otros tipos de tumor o una 2ª y 3ª generación de agentes que se encuentra bajo investigación (ver tabla). La mayoría de los tumores (69%) cuentan con al menos un GSM, estas mutaciones somáticas además de amplificaciones y deleciones genéticas se agrupan en 3 grandes tipos caracterizados como grupo a) focal-amplificados, b) mutante-FGFR3 deficiente-CDKN2A papilar y c) mutante del ciclo celular/TP53. De manera interesante no hubo asociación de estos grupos de mutaciones con características clínicas o patológicas incluyendo edad, sexo, tabaquismo y morfología papilar.

El análisis integrado de los perfiles de expresión combinando mRNA, miRNA y proteínas, identifico 4 grupos, 3 de los cuales podrían tener significado biológico y quizá sugerir estrategias terapéuticas para cada uno de los tipos de tumor. El Grupo I fue enriquecido con tumores con morfología papilar con altos niveles de alteraciones en el receptor 3 de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) incluyendo mutaciones, amplificaciones y fusiones de genes con TACC3, un eje motor de proteína que podría jugar un papel en el crecimiento y diferenciación de ciertas células cancerosas. Este grupo tuvo la menor expresión de micro RNAs 99a y 100, el cual es conocido por regular al FGFR3. Estos hallazgos sugieren que los fármacos dirigidos a

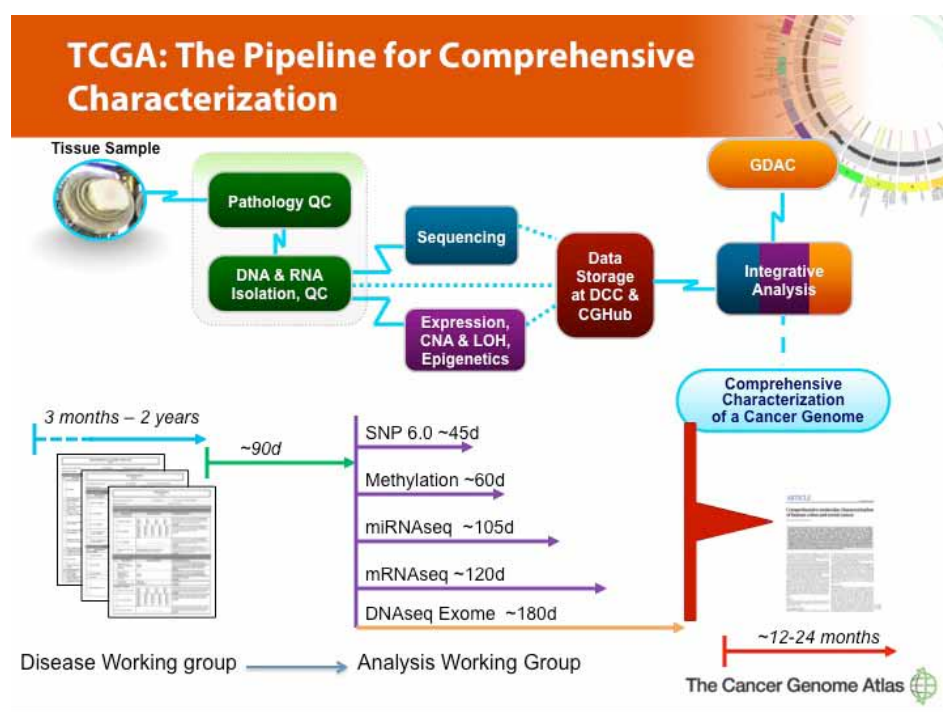
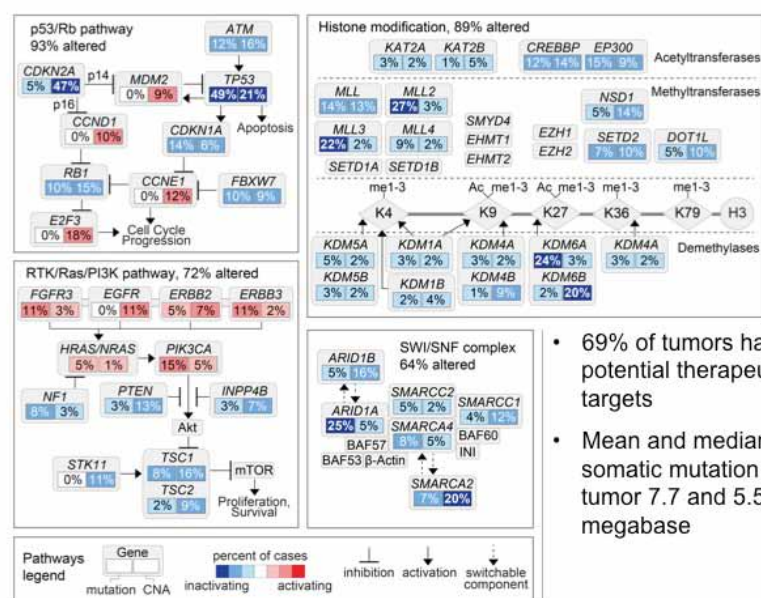


Figura 2: La ruta y los tiempos del AGC desde el envío de los biospecímenes a la publicación de la caracterización integral completa de cada tipo de tumor.

Altered Pathways in Bladder Cancer: Mutation/CNA



- 69% of tumors harbor potential therapeutic targets
- Mean and median somatic mutation rate per tumor 7.7 and 5.5 per megabase

Figura 3: Vías alteradas en el cáncer de vejiga músculo invasor: análisis combinado utilizando mutaciones somáticas y variaciones en el número de copias. Reimpreso con permiso (1).

TCGA Tumor Project Progress

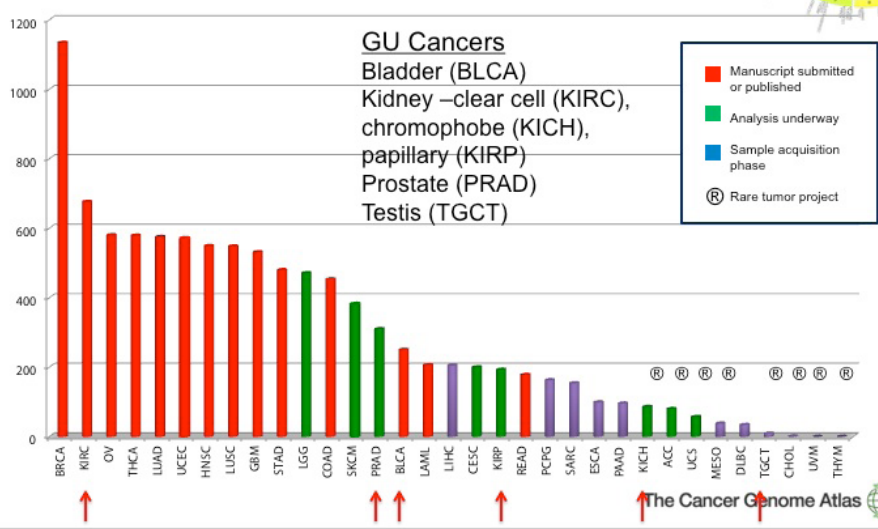


Figura 1: Progreso del proyecto Atlas Genómico del Cáncer (AGC) a la fecha en 25 cánceres comunes y cánceres raros adicionales.

FGFR3 podrían ser apropiados para ser probados en este subtipo.

Los Grupos I y II tuvieron firmas de expresión genéticas similares al cáncer de mama descrito como luminal A (GATA3 y FOXA1) así como evidencia de transición de epitelial a mesenquimatosa (uroplakin, E.Cadherina y miR200), altos niveles de expresión de proteínas her2 y amplificación similar a cáncer de mama (3).

Los tumores del grupo III tienen características de diferenciación escamosa y marcadores asociados con cáncer de células madre incluyendo citokeratinas 5 y 14. Estos tumores son similares a los fenotipos moleculares

basales y escamosos descritos previamente en otra cohorte de cancer urotelial no TC-GA (5,6).

En comparación con otros tumores de tipo TCGA, también muestran similitudes con el cáncer de mama basal-like y de células escamosas de pulmon así como en cáncer de cabeza y cuello (7,8). Estos hallazgos sugieren que los fármacos que son efectivos en este tipo de tumor podrían ser efectivos también en el cáncer urotelial que comparte el mismo fenotipo molecular y podría proveer información para diseños de estudios clínicos en un futuro.

Implicaciones Clínicas Del Proyecto Atals Genómico Del Cancer En El Tumor de Vejiga Musculo-Invasor

▼ Continued from page 8

Uno de los mayores beneficios de esta caracterización exhaustiva del paisaje genómico con múltiples tipos de datos, es la habilidad de indagar varias vías comunes involucradas en la carcinogénesis, crecimiento y proliferación (fig.3). Al combinar las mutaciones somáticas y las variaciones en el número de copias, determinamos que las alteraciones en la regulación del ciclo celular ocurrió en el 93%, vía RTK/Ras/PI(3)kinasa en un 72%, genes remodeladores de cromatina incluyendo modificadores de histonas (89%) y componentes del SWI/SNF complejo remodelador de nucleosoma en 64%.

Al reunirlos todos, determinamos que el 69% de los tumores poseen una o más alteraciones en al menos una vía como potencial terapia blanco, lo que sugiere una estrategia para terapias blanco personalizadas en la mayoría de los pacientes con cáncer urotelial invasor de alto grado.

El futuro es brillante, ya que ahora tenemos una ventana hacia el paisaje genómico del cancer de vejiga invasor. La buena noticia es que los hallazgos descritos en el “artículo marca” respresentan el primer paso necesario (1). Otros 268 tumores se encuentran en proceso, los cuales potencialmente triplicarán el número total de tumores para caracterización. (<https://tcge-data.nci.nih.gov/tcga>) Esto incrementará el poder de detectar mutaciones somáticas menos comunes y proveerá de valiosos datos adicionales para pruebas de hipótesis y de validación (9).

Traducir estos hallazgos moleculares descriptivos requerirá un esfuerzo coordinado que reúna grandes emiendas a las mejoras del laboratorio clínico, pruebas genómicas aprobadas, compañías biotecnológicas y farmacéuticas con apropiados fármacos de terapia blanco, apoyo y financiamiento para el instituto Nacional de Cáncer, filantropía y apoyo a la comunidad.

Presentado en el congreso de este año de la AUA en Orlando, Florida. ♦

1. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014; **507**: 315.

Significantly mutated genes identified in 131 muscle invasive urothelial cancers SMG (% tumors harboring at least 1 mutation in referenced gene)

TP53 (49)	RB1 (13)	NFE2L2 (8)	FOXA1 (5)
MLL2 (27)	ERCC2 (12)	ERBB2 (8)	PAIP1 (5)
ARID1A (25)	FGFR3 (12)	TSC1 (8)	BTG2 (5)
KDM6A (24)	STAG2 (11)	KLF5 (8)	HRAS (5)
PIK3CA (20)	ERBB3 (11)	TXNIP (7)	ZFP36L1 (5)
EP300 (15)	FBXW7 (10)	FOXQ1 (5)	RHOA (4)
ATM (15)	RXRA (9)	CDKN2A (5)	CCND3 (4)
CDKN1A (14)	ELF3 (8)	RHOB (5)	CTNNB1 (2)

2. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P et al: Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature 2013; **499**: 214.

3. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al: Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; **406**: 747.

4. Visvader JE: Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis. Genes Dev 2009; **23**: 2563.

5. Ho PL, Kurtova A and Chan KS: Normal and neoplastic urothelial stem cells: getting to the root of the problem. Nat Rev Urol 2012; **9**: 583.

6. Sjö Dahl G1, Lauss M, Lövgren K et al: A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. Clin Cancer Res 2012; **18**: 3377.

7. Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature 2012; **490**: 61.

8. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Nature 2012; **489**: 519.

9. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH et al: Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. Nature 2014; **505**: 495.

La Terapia Dirigida Al Hueso en Cancer de Prostata



Fred Saad, MD, FRCS
Montreal, Canada

Introducción

La terapia anti-androgénica (TAA) es pieza central del tratamiento del cáncer de próstata avanzado, recurrente o metastásico. La testosterona promueve directamente la formación del hueso al estimular la proliferación osteoblástica al inhibir la apoptosis de los osteoblastos y osteoclastos e indirectamente siendo un precursor de estrógenos, los cuales también están involucrados en la formación ósea (1). En los estados hipogonadales inducidos por la TAA, el efecto de la testosterona para mantener la salud ósea se encuentra perdido, por lo que su impacto en la pérdida ósea, desarrollo de osteoporosis y el riesgo de fractura esta bien establecido (2-5).

Menos del 10% de los pacientes presentan metástasis óseas al momento del diagnóstico, sin embargo, estas se encuentran en más del 90%

de los hombres en etapas terminales del cáncer prostático. Debido a una combinación de la fragilidad ósea producida por la TAA y la presencia de metástasis, casi todos los pacientes experimentarán alguna complicación ósea antes de morir por la enfermedad. Las complicaciones o eventos relacionados al hueso (ERH) incluyen fracturas patológicas, necesidad de radioterapia paliativa o cirugía para descompresión de la medula espinal. Estas complicaciones afectan significativamente la calidad de vida y representan una carga importante en los recursos de los servicios de salud. Esta revisión se enfoca en las estrategias para mantener la salud ósea en los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

Opciones de manejo

Modificaciones al estilo de vida y suplementos alimenticios. El ejercicio físico, no fumar, disminución en el consumo de caféina, la ingesta de vitamina D y calcio son maniobras útiles para disminuir la pérdida ósea relacionada con la TAA, sin embargo

son insuficientes para prevenirla o tratarla.

Terapia dirigida al hueso (agentes antiresorción). Los bifosfonatos son los agentes más utilizados. Están integrados en la matriz ósea uniéndose a los cristales de hidroxapatita, dando lugar a la inhibición de la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

En el escenario del cáncer no metastásico, los bifosfonatos han demostrado reducir la pérdida ósea asociada con la TAA en múltiples estudios aleatorizados y controlados, aunque ninguno de estos estudios tienen el suficiente poder científico o duración para demostrar la reducción de fracturas (3,5,8).

El ácido zoledrónico es el primer y único bifosfonato que muestra un efecto protector contra los ERH en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario (CPHR). En un estudio fase III mostró una reducción del 48% en la incidencia anual de ERH (p= 0.005), retraso de más de 5 meses en el tiempo medio del primer ERH (p=0.009) y 36% de reducción en el riesgo total del ERH a los 24 meses (9).

La nefrotoxicidad es su principal detrimento, especialmente con los bifosfonatos intravenosos. A manera de prevención, se debe vigilar la

función renal así como ajustar la dosis de acuerdo a la depuración de creatinina. Otros efectos secundarios son congestión y escurrimiento nasal auto-limitados, dolor óseo y muscular sobre todo durante las primeras infusiones, hipocalcemia y osteonecrosis mandibular.

En términos de prevención de metástasis óseas, el estudio europeo con ácido zoledrónico denominado ZEUS, recientemente publicado, demostró que luego de 4 años, no hay diferencia en la incidencia de metástasis cuando se utiliza cada 3 meses en pacientes con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo. La incidencia de metástasis nuevas fue baja, aproximadamente 13% (10).

Denosumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano que específicamente esta dirigido a RANK, demostró en un estudio aleatorizado y controlado con placebo (60 mg subcutáneos cada 6 meses) en pacientes con cáncer de próstata no metastásico bajo tratamiento con TAA, una mejoría significativa en la densidad mineral ósea en la espina lumbar (6.7%) cadera total (4.8%) y tercio distal del radio (5.5%) a los 24 meses. Denosumab fue el primer

▼ Continued on page 10

La Terapia Dirigida Al Hueso en Cancer de Prostata

▼ Continued from page 9

agente en demostrar una reducción en la incidencia de fracturas vertebrales nuevas en pacientes con TAA (1.5% vs 3.9%, $p=0.006$) (11).

En los casos de CPHR metastásico, denosumab (120 mg subcutáneos cada 4 semanas) comparados con ácido zoledrónico (4 mg intravenosos cada 4 semanas) mejoró de forma significativa el tiempo para el primer ERH (20.7 vs 17.1 meses; $p<0.001$ para no inferioridad, $p=0.008$ para superioridad) (12). La supervivencia general y la supervivencia libre de progresión fueron similares en ambos grupos. La hipocalcemia fue más común en aquellos que recibieron denosumab (13%) que ácido zoledrónico (6%) ($p < 0.0001$). El suplementar con calcio y vitamina D así como monitorizar los niveles de calcio durante la terapia son esenciales para reducir el riesgo de hipocalcemia. La osteonecrosis mandibular se presentó en un 2.3% vs 1.3% en los pacientes con denosumab y ácido zoledrónico, respectivamente ($p=0.09$) (12).

Radiofármacos. En un estudio fase III, pacientes con CPHR metastásico fueron aleatorizados en base 2:1 para

recibir radio-223 vs placebo (13). Para ser elegibles, los pacientes tenían que contar con metástasis óseas sintomáticas y progresión luego de quimioterapia. Los pacientes recibieron radio-223 intravenosos o placebo cada 4 meses. La supervivencia media fue 14.8 meses para los pacientes tratados vs 11.2 meses para aquellos que recibieron placebo, lo que confiere aproximadamente un 30% de mejoría en la supervivencia general (HR 0.7, $p<0.001$). El estudio también mostró un retraso en el tiempo de ERH de más de 5 meses. Este agente fue recientemente aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y es el primer agente dirigido a hueso en demostrar una ventaja en la supervivencia (13).

Conclusión

Los pacientes con cáncer de próstata metastásico están en alto riesgo de presentar complicaciones que afectan la calidad de vida y representan una carga para los recursos del sistema de salud. El uso de terapia dirigida al hueso (denosumab y ácido zoledrónico) ha mostrado un retraso y reducción significativas en el riesgo de estas complicaciones. Para la prevención de pérdida ósea, denosumab administrado cada 6 meses es efectivo

así como para disminuir el índice de nuevas fracturas. Recientemente, el radiofármaco radio-223 demostró una mejoría general así como una reducción en complicaciones óseas en pacientes con CPHR metastásico y sintomático. Los temas en relación a hueso son aún una causa mayor de morbilidad en cáncer de próstata. El uso juicioso de las opciones disponibles puede ayudar a mejorar los resultados en los pacientes de alto riesgo.

La AUA agradece a las siguientes compañías por otorgar apoyo con becas educacionales al AUANEWS: AbbVie; Algeta US; Astellas Scientific and Medical Affairs, Inc.; Bayer HealthCare; Janssen Biotech, Inc.; and Medivation Inc. ◆

1. Riggs BL, Khosla S and Melton LJ 3rd: Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; **23**: 279.
2. Morote J, Morin JP, Orsola A et al: Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; **69**: 500.
3. Saad F, Adachi JD, Brown JP et al: Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5465.
4. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**: 154.
5. Egerdie B and Saad F: Bone health in the prostate cancer patient receiving androgen deprivation therapy: a review of present and future management options. *Can Urol Assoc J* 2010; **4**: 129.
6. Gardner JR, Livingston PM and Fraser SF: Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 335.
7. Planas J, Morote J, Orsola A et al: The relationship between daily calcium intake and bone mineral density in men with prostate cancer. *BJU Int* 2007; **99**: 812.
8. Morgans AK and Smith MR: Bone-targeted agents: preventing skeletal complications in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2012; **39**: 533.
9. Saad F, Gleason DM, Murray R et al: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 879.
10. Wirth M, Tammela T, Cicalese V et al: Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol* 2014; Epub ahead of print.
11. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N et al: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; **361**: 745.
12. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; **377**: 813.
13. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; **369**: 213.

Actualización en los Estudios Realizados por la Uitin y Pfdn



Tracey S. Wilson, MD
Birmingham, Alabama

La red UITN (Urinary Incontinence Treatment Network/Red Para el Tratamiento de la Incontinencia Urinaria) promovida por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales y la red PFDN (Pelvic Floor Disorders Network/Red para Alteraciones del Piso Pélvico) patrocinada por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo humano Eunice Kennedy Shriver continúan con la producción de evidencia nivel uno enfocada en el diagnóstico y manejo de los trastornos del piso pélvico, incluyendo incontinencia urinaria, fecal y prolapso de órganos pélvicos.

La UITN completó el estudio de cabestrillos medio-uretrales (TOMUS) en 2010 y publicó sus

resultados 24 meses después (1). Además de mostrar una disminución a través del tiempo en los índices de éxito objetivos y subjetivos de los abordajes retropúbico y transobturador de los cabestrillos medio-uretrales (CMU), también los efectos secundarios continúan acumulándose, lo que enfatiza la importancia del seguimiento en estas pacientes.

El análisis secundario mostró que las mujeres con vaciamiento vesical incompleto al momento del alta hospitalaria tenían más propensión de pertenecer al grupo de CMU retropúbico y de reportar ciertas alteraciones urinarias preoperatorias como esfuerzo a la micción (2). Los parámetros urodinámicos y demográficos no fueron predictivos para el vaciamiento vesical incompleto.

Otro análisis secundario demostró que las mujeres que fallan en su micción inicial luego de la cirugía y son egresadas del hospital con sonda transuretral o con cateterismo limpio

intermitente tienen mayor éxito objetivo luego del primer año de cirugía que aquellos que presentan micción normal al momento del egreso (3).

El estudio de extensión del TOMUS (E-TOMUS) es una cohorte observacional que involucra un mínimo de 5 años de seguimiento en TOMUS. Las preguntas que la UITN espera que encuentren respuesta con E-TOMUS incluyen resultados quirúrgicos a más largo plazo, manejo de la recurrencia en la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) luego de CMU y eventos adversos. Los resultados de E-TOMUS serán presentados en el congreso AUA 2014.

El último estudio completado de UITN fue el Valor de la Evaluación Urodinámica (VALUE) (4). Este fue el mayor estudio aleatorizado que evaluó el impacto del estudio urodinámico en los resultados quirúrgicos de la incontinencia urinaria de esfuerzo, involucró a 11 centros con un total de 53 cirujanos participantes. Un total de 630 mujeres con IUE participaron en el estudio de no inferioridad. El estudio demostró que los resultados quirúrgicos luego de una evaluación en consultorio fueron no

inferiores que aquellas mujeres aleatorizadas a una prueba urodinámica.

El PFDN publicó los resultados del estudio de Anticolinérgicos vs OnabotulinumtoxinA en la incontinencia urinaria de urgencia (ABC) en el 2012 (5). Ambos grupos de mujeres mostraron una reducción en los episodios de incontinencia de urgencia. Sin embargo, más pacientes en el grupo aleatorizado a recibir Botox A® estuvieron completamente secas. Además, los efectos secundarios fueron diferentes en ambas modalidades, en el grupo de BOTOX experimentaron más retención urinaria y necesidad de tratamiento para infección de vías urinarias, en el grupo de anticolinérgicos experimentaron mayor boca seca. Un análisis secundario planeado fue dirigido hacia el costo-efectividad de ambas modalidades de tratamiento. (6) Los autores concluyeron que Botox y los anticolinérgicos tienen el mismo costo y efectividad en los primeros 6 meses del tratamiento incontinencia urinaria de urgencia (IUU). Sin embargo, no está claro si la equivalencia persiste en un mayor

▼ Continued on page 11

Actualización en los Estudios Realizados por la Uitr y Pfdn

▼ Continued from page 10

periodo de observación.

Los fármacos anticolinérgicos y la terapia conductual han sido el principal tratamiento para la IUU. Sin embargo, algunos pacientes no pueden tolerar los efectos secundarios del medicamento, los fármacos son contraindicados o simplemente son inefectivos. Botox A e InterStim® han demostrado su eficacia en el tratamiento de la IUU.

El estudio de vejiga hiperactiva refractario: Sacral Neuromodulation vs Botulinum Toxin Assessment (ROSETTA) comparará estas 2

modalidades de tratamiento y determinará su efectividad en reducir los episodios de IUU. El reclutamiento inició en el 2012 y su abordaje esta completo. El resultado primario es a los 6 meses y compara la reducción de episodios de IUU luego de 6 meses.

El estudio ROSETTA Urinary Marker (RUM) es un suplemento de ROSETTA e investigará cuales son los marcadores biológicos urinarios incluyendo aquellos relacionados con la inflamación y la remodelación de tejido conectivo, que cambian después del tratamiento con Botox A e InterStim. El estudio evaluará los niveles basales de los biomarcadores en la orina de pacientes con IUU refractaria y los cambios asociados con la respuesta a tratamiento, los

cuales serán indicativos de efectos diferenciales a los 2 tratamientos. Se emprenderán también esfuerzos para caracterizar la población celular en la orina de estos pacientes.

El PFDN también está incluyendo activamente pacientes en el Estudio de Prolapso Uterino Procedures-Randomized Trial (SUPeR). La propuesta primaria de este estudio clínico aleatorizado es comparar la efectividad y seguridad de dos estrategias para prolapso uretrovaginal, llamadas histeropexia con malla aumentada vs histerectomía vaginal y suspensión del ligamento úterosacro. Los resultados de este estudio serán importantes ya que aún tenemos las mismas preocupaciones y complicaciones relacionadas con las mallas

transvaginales.

Por último, el reclutamiento para otro estudio, Los Efectos del Tratamiento Quirúrgico Mejorado con Ejercicio para la Incontinencia Urinaria de Esfuerzo (ESTEEM) acaba de iniciar. El objetivo de este estudio es evaluar si la combinación del CMU y la terapia perioperatoria conductual de piso pélvico es superior al CMU sin la terapia para mejorar los síntomas de incontinencia urinaria mixta en un año. Los resultados de este estudio contribuirán a nuestro entendimiento de factores asociados con el tratamiento exitoso de esta condición con impacto significativo.

Presentado en el congreso de este año de la AUA en Orlando, Florida. ♦

El Riesgo de Radiación de Imágenes Medicas



Cynthia H. McCollough, PhD
Rochester, Minnesota

El desarrollo de la tomografía computada (TC) ha permitido un incremento de aplicaciones clínicas y ha suplantado estudios menos precisos o mas invasivos. Por ejemplo la TC tiene la mayor sensibilidad (95 a 96%) y especificidad (98%) para detección de cálculos comparado con cualquier imagen incluyendo radiografía y ultrasonido, y la angio TC ha reemplazado a la angiografía invasiva en la evaluación de arterias renales.

Como resultado de su valor clínico, el numero de TC realizadas en Estados Unidos ha aumentado en forma significativa a 62 millones de estudios realizados en 2006. Aunque hay una percepción de que las dosis baja de radiación ionizante asociadas con los estudios de imágenes medicas, particularmente la TC, son peligrosas, esta percepción no es consistente con los datos de numerosos estudios, o con las opiniones actuales de consenso de las organizaciones de protección de radiación.

Evidencia científica de estudios de individuos con exposición medica (fig. 1) y sobrevivientes de la bomba atómica en Japón (fig. 2) han demostrado un riesgo progresivo de cáncer solo para dosis superiores a 100 mSv, un valor que es mucho

mayor a los niveles de dosis utilizados en imágenes medicas (ver tabla).

La mayoría de la gente no esta familiarizada con la dosis de radiación a la que cada una de nosotros estamos expuestos solo por vivir en la tierra. En los Estados Unidos la dosis de radiación de fuentes naturales en el ambiente (por ejemplo, gas, rayos cósmicos, materiales de construcción) varia de 1 a 10 mSv con un promedio de 3 mSv aproximadamente por año.

Para el tiempo en que los niños tienen 10 años de edad pueden haber acumulado una dosis de radiación de entre 10 y 100 mSv. A la edad de 50 años, los individuos podrían haber acumulado entre 50 y 500 mSv de radiación. Aun así, no hay evidencia de danos por esas dosis de radiación, ya que son liberadas en forma lenta, aparentemente permitiendo al cuerpo reparar cualquier daño ocasionado. De hecho, residentes de regiones con antecedentes de altos niveles de radiación (100 a 260 mSv por año) se ha demostrado que no tienen un riesgo mayor de cáncer comparado con personas que viven en áreas con antecedentes de niveles de radiación menores.

Grupos de individuos expuestos a radiación han sido extensamente estudiados incluyendo trabajadores de la industria nuclear y sobrevivientes de la bomba atómica. El estudio mas grande incluyo un cohorte de aproximadamente 500,000 trabajadores

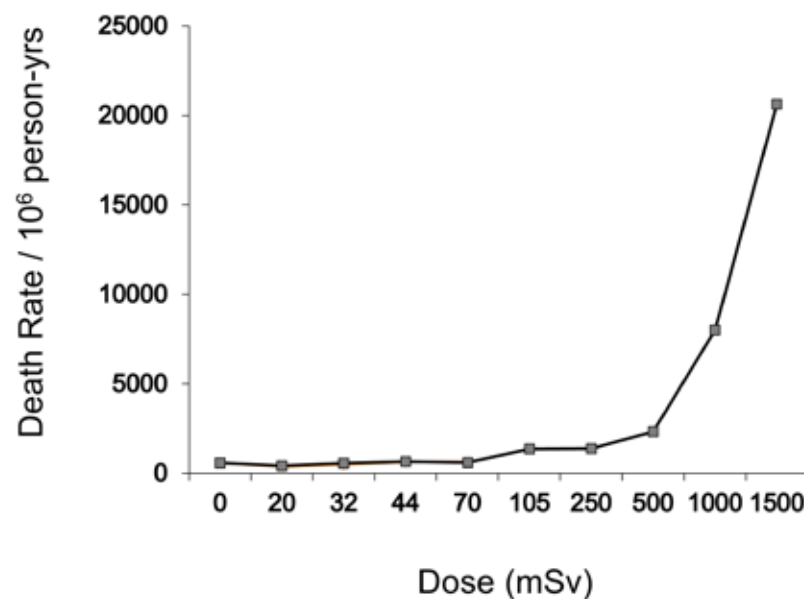


Figura 1. Entre 1930 y 1952, 31,710 mujeres (rango de edad de 10-40 años) recibieron radiación a las mamas durante deflación guiada por fluoroscopia para tratamiento de tuberculosis. Algo el tejido de las mamas es relativamente radio sensible, un riesgo aumentado por arriba del estándar de cáncer de mama fue observado solo por arriba de las dosis de 100 mSv. (Data from Miller AB, Howe GR, Sherman GJ et al: Mortality from breast-cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. New Engl J Med 1989; 321: 1285)

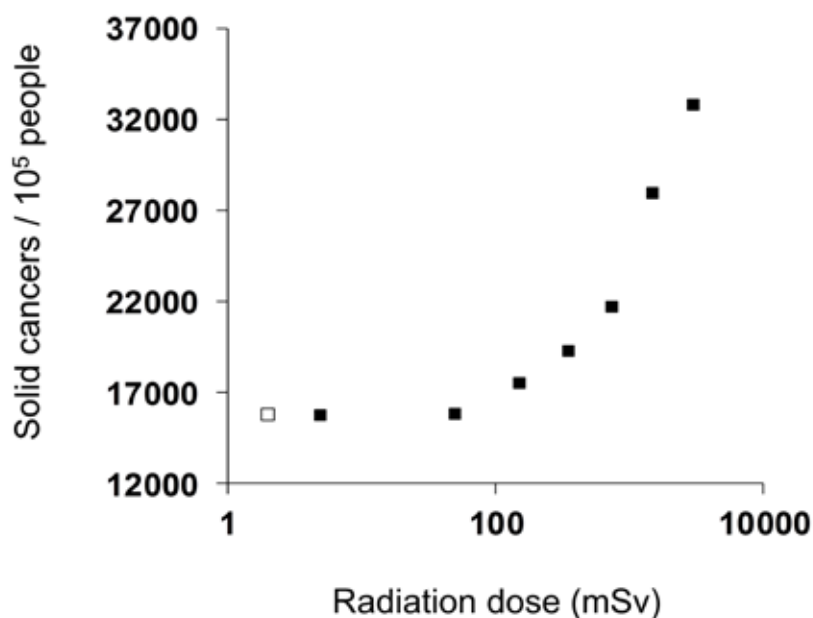


Figura 2. Desde 1945 la salud de mas de 120,000 sobrevivientes de la bomba atómica han sido estudiados en Japón. Los cuadros abiertos representan incidencia de cáncer en individuos de Hiroshima y Nagasaki que no estaban en las ciudades al momento del bombardeo. Un incremento en los cancers por arriba de la incidencia de los individuos no expuestos fue observada solo arriba de las dosis de 100 mSv (Data from Preston DL, Ron E, Tokuoka S et al: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res 2007; 168: 1.)

▼ Continued on page 12

El Riesgo de Radiación de Imágenes Médicas

▼ Continued from page 11

expuestos ocupacionalmente en 15 países quienes recibieron radiación acumulativa en el rango de 30 a 60 mSv y no se encontró ningún incremento en la mortalidad por cáncer cuando se comparo con la población en general. En sobrevivientes de la bomba atómica, los análisis de la incidencia de mortalidad por cáncer no han demostrado ningún incremento en el riesgo por dosis de radiación aguda menores de 100 mSv (fig. 1).

Debido a la clara falta de efectos a largo plazo en el rango de baja dosis (menos de 100 mSv), organizaciones

de protección contra radiación en EU e internacionales han cuestionado en forma repetida si tiene alguna importancia las dosis menores a 100 mSv. Los efectos a largo plazo con estas dosis son muy pocos o no existen (fig. 3) (1). Así mismo en su reporte de 2012 de la Asamblea General de las Naciones Unidas, el Comité Científico de las Naciones Unidas para los Efectos de Radiación Atómica (UNSCEAR, siglas en Ingles), específicamente notaron que un incremento en la incidencia de los efectos en la salud no puede ser atribuido a la exposición a dosis de radiación en los niveles que son típicos del escenario global de niveles de radiación, es decir, de 1 a 10 mSv por año (2).

Valores de dosis efectivas típicas asociadas con varios estudios de imágenes médicas

	Effective Dose (mSv)
Radiography + fluoroscopy:	
Hand radiograph	Less than 0.1
Dental bitewing	Less than 0.1
Chest radiograph	0.1-0.2
Mammogram	0.3-0.6
Lumbar spine radiograph	0.5-1.5
Barium enema	3-6
Diagnostic coronary angiogram	5-10
Computerized tomography:	
Head CT	0.5-2
Chest CT	2-6
Abdomen CT	2-7
Pelvis CT	2-4
Coronary artery calcification CT	0.1-2
Coronary CT angiogram	1-15
Radionuclide imaging:	
Lung scan	2-3
Bone scan	3-5
Myocardial perfusion	12-14

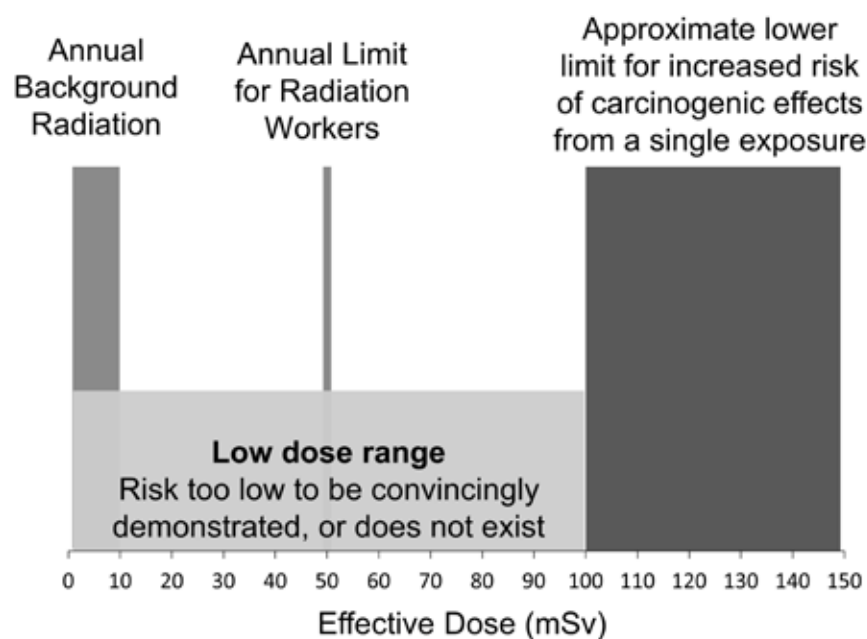


Figura 3. Diagrama comparativo de los niveles de dosis efectiva recibidos anualmente de fuentes naturales de radiación en el ambiente (1 a 10 mSv), límite anual establecido por la Comisión Regulatoria Nuclear (NRC, siglas en Ingles) para trabajadores de la radiación (50 mSv) y límite inferior aproximado para un riesgo aumentado de efectos carcinogénicos por exposición única (100 a 150 mSv). Por debajo de 100 mSv, el riesgo es muy bajo para ser claramente demostrado o no existe. Las regulaciones de la NRC permiten que los trabajadores de la radiación reciban 50 mSv de radiación por año, por cada año de una carrera estimada en 40 años. A esos niveles las dosis anuales de riesgo ocupacional para trabajadores de radiación no son considerados de ser diferentes a los no trabajadores de radiación.

En respuesta a preocupaciones provenientes de algunos autores de que los grandes números de TC realizadas cada año van a producir un aumento medible en la incidencia de cáncer, la UNSCEAR, La Comisión Internacional para la Protección de Radiación (3), el Consenso Nacional para la Protección de Radiación (4), la Asociación Americana de Físicos en Medicina (5) y la Academia Nacional de Medicina (Francia), todas han explícitamente manifestado que no es apropiado hablar de riesgos estimados altamente inciertos para dosis de radiación comparables con los niveles de radiación de un escenario natural y estimar que la radiación anticipada induce efectos contra la salud.

Dos estudios observacionales recientes de pacientes que fueron sometidos a TC sugirieron que estos pacientes tiene mayor riesgo de cáncer subsecuente. Sin embargo, estos estudios están uniformemente incorrectos en que es probable que los síntomas y signos clínicos y las comorbilidades

que llevaron a estos pacientes a un estudio de imagen, mas que la TC como tal, contribuyeron al incremento de los cánceres observados. Además, estos estudios carecen de un grupo control, no determinaron dosis paciente específicas y llevaron a resultados que son altamente inconsistentes con la gran cantidad de literatura al respecto de los efectos biológicos de la radiación.

Por lo tanto, es esencial que los médicos conozcan las dosis de radiación asociadas a los estudios de imágenes médicas (ver tabla), y la falta de evidencia de cualquier efecto adverso para la salud a estas dosis. Esto va a asegurar a los encargados de la salud que pueden ordenar, y a los pacientes que pueden obtener, un estudio de imagen apropiado sin preocupación por riesgos en la salud inducidos por la radiación.

Presentado en el congreso de esta año de la AUA en Orlando, Florida. ♦

OBITUARY

Al Maestro Y Amigo Doctor Solé-Balcells

Dr. H. Villavicencio
 Director del Servicio de Urología
 Fundació Puigvert
 Secretario General CAU
 Expresidente AEU

Glosar la trayectoria profesional del Dr. Francesc-Xavier Solé-Balcells no es fácil, pero intentaré hacerlo desde el punto de mira de la calidad que siempre ha demostrado en cualquiera de sus aportaciones en más de 60 años de ejercicio de la Urología.

Comenzó en la Urología como residente del Profesor Antonio Puigvert en una España muy distinta a la de ahora. Rápidamente destacó por su rigor científico, su compromiso clínico y sobre todo quirúrgico; todo ello le permitió ganarse el respeto de la comunidad urológica internacional desde muy joven. Entre 1970 y 1978 fue Jefe del Servicio de Urología del Hospital Valle Hebrón y entre 1978 y 1992 fue Director Asistencial y Docente de la Fundació Puigvert en Barcelona, formando entre ambas escuelas más de 100 residentes, siendo en la actualidad, maestro de maestros.

Fue Presidente de l'Associació Catalana d'Urologia de 1974-1978 y Presidente de la Asociación Española de Urología de 1982 a 1986. En 1989 se le otorgó la máxima distinción de

esta asociación, la Medalla Francisco Díaz y en 1998 recibió la Medalla a la excelencia Willy Gregoir de la European Association of Urology en reconocimiento a su aportación al desarrollo de la Urología.

A lo largo de varias décadas, el Dr. Solé-Balcells fue un referente en la cirugía urológica. Podemos destacar sus aportaciones en la adenomec-tomía retropúbica, nefrectomía trans-toracoabdominal, trasplante renal, cistoprostatectomías, reconstrucción vesical, grandes linfadenectomías por cáncer testicular, y sus habilidades para resolver las más complejas anomalías estructurales de la vía urinaria, como así lo testifican sus numerosos premios en cirugía urológica a nivel internacional. Era un gran placer verle operar con aquella destreza difícil de superar: una cadencia perfecta entre la velocidad y la economía de movimientos en el campo quirúrgico, lo que hoy llamaríamos en la moderna gestión, ser muy eficaz y sobre todo eficiente.

Muchos urólogos hemos tenido la fortuna de formarnos a su lado y de compartir con él quirófono, pases de visita y sesiones. Fue académico de la real Academia de Medicina de Catalunya, participando en actividades docentes de la especialidad



urológica hasta el último minuto de su vida.

En los últimos años, desarrolló una intensa actividad periodística y humanística de la que podemos destacar sus libros de poesía y sus conferencias sobre temas, que más allá de la medicina, le han permitido explorar el mundo de la cultura desde múltiples vertientes.

En infinidad de ocasiones, tuvimos el privilegio de oírle hablar sobre temas que poco tienen que ver con la Urología, pero que nos permitieron comprobar hasta qué dimensiones nos puede conducir nuestra especialidad a lo largo de la vida. Esta es la dimensión real del Dr. Solé-Balcells, que nos ha dejado, después de más de medio siglo de travesía por la Urología... exjefe de servicio, exdirector, expresidente de la AEU,

académico, periodista, poeta y siempre amigo con el que he compartido mesa y mantel y consejos múltiples de padre a hijo.

Sus pacientes le querían y admiraban por su impecable trato y calor humano y sobre todo por sus resultados. Gracias maestro, en nombre de todos los urólogos, no solo españoles sino a nivel internacional, por darnos y legarnos su ejemplo profesional, su rectitud, su honestidad, su generosidad y por permitirnos a todos tener la oportunidad de despedirnos, con esa lucidez mental que conservó hasta el último minuto y que todos quisiéramos poder hacerlo como usted lo ha hecho: con las botas puestas, el día 23 de abril de 2014, a los 90 años.

E.P.D. y nuestro más sentido pésame a su esposa Carmen, sus hijos Xavier y Silvia y familia. ◆



El desarrollo de TOOKAD® Soluble desde la mesa de laboratorio hasta la cabecera del paciente.



Gerald L. Andriole, MD
Saint-Louis, MO, USA

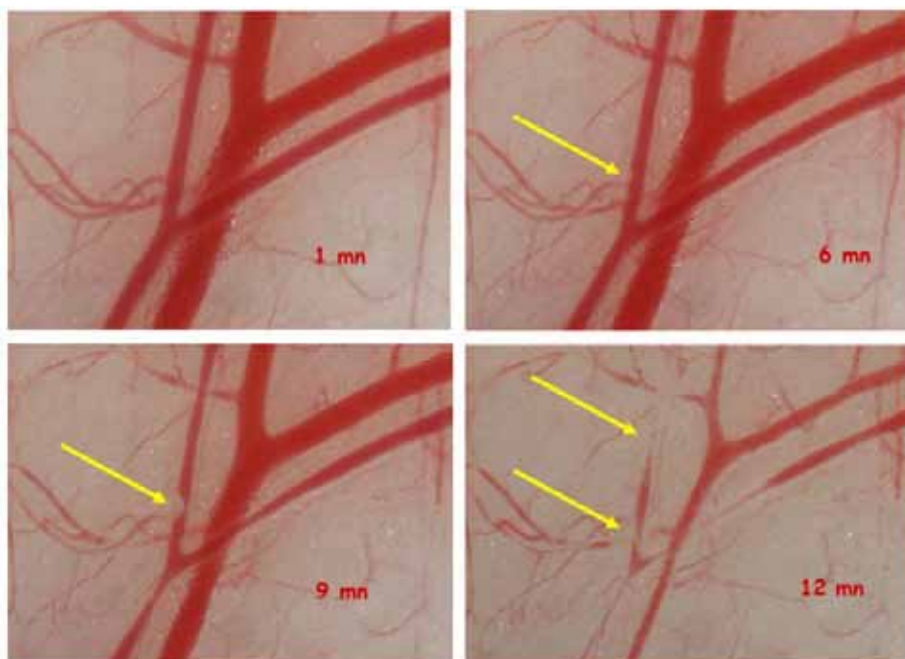
Principios de la Terapia Fotodinámica vascular dirigida con TOOKAD® Soluble

TOOKAD® Soluble, es una molécula nueva e innovadora descubierta en el Instituto de Ciencias Weizmann en Israel y desarrollada en todo el mundo por STEBA Biotech, ejerce sus efectos en el compartimiento vascular de manera directa y por lo tanto representa una forma químico-físico-biológica, única y distinta, del tratamiento del cáncer de la próstata denominada Terapia Vascular Fotodinámica Dirigida (VTP: Vascular Targeted Photo-

dynamic therapy). TOOKAD® Soluble forma un complejo libre con las proteínas plasmáticas y se mantiene en la circulación corporal hasta su eliminación con mínima o ninguna extravasación. Una iluminación infrarroja cercana, con una longitud de onda óptima de 753 nanómetros (nm) genera especies reactivas de oxígeno (ROS). Además de la generación rápida de ROS, ocurre una generación de especies reactivas de nitrógeno secundarias (RNS), la co-generación de estos radicales resulta en una oclusión vascular instantánea y completa dentro de la micro-vasculatura del tumor y una disfunción vascular localizada y permanente dentro del tejido tumoral seguida de una rápida necrosis y apoptosis de la región tratada.

Modelos preclínicos

La colocación precisa de fibras ópticas, haciendo llegar la luz



Efecto del tratamiento VTP con TOOKAD® Soluble en la vasculatura de una oreja de ratón.

a una profundidad deseada, crea un volumen de ablación que se puede predecir con una planificación de tratamiento adecuada. La VTP con TOOKAD® Soluble puede ser planeada para generar una profundidad precisa y una forma de selectividad en relación a las características del tejido tumoral y a la biología de los órganos, en evidente contraste con las formas térmicas de ablación de tejidos, como el ultrasonido focal de alta intensidad (HIFU) y la crioterapia. Las alteraciones peri vasculares del efecto térmico, disipado, no se observan con TOOKAD®



Gadolinio RMN, 7 días después de una hemiablación izquierda por VTP

Este enfoque único, utilizando la generación autógena de ROS y RNS mediada por la ablación de tejido VFD, similar a los procesos naturales que ocurren en los sistemas de órganos procariontas y eucariotas durante estados de respuesta a patógenos, representa un paradigma altamente adaptable para la terapia del cáncer.

Estudios de Fase II de Tratamiento Primario con TOOKAD® Soluble VTP para cáncer localizado de próstata

Tres estudios diferentes evaluaron un total de 155 hombres en Europa, Canadá y en los Estados Unidos, permitiendo determinar y confirmar los parámetros óptimos de tratamiento, concluyeron que el volumen observado de necrosis, en la RMN (Resonancia Magnética Nuclear), 7 días después del tratamiento, fue >80% del lóbulo prostático tratado y el porcentaje de biopsias negativas fue >80%.

Los eventos adversos graves, relacionados con el procedimiento, ocurrieron en < 1% de los pacientes tratados (9 de 155 pacientes) y estuvieron limitados a la zona genitourinaria, no se observaron incontinencia urinaria ni fístulas recto-uretrales. Los resultados de calidad de vida reportados por los pacientes se mostraron muy prometedores, con mejoría de la función urinaria y mínimos cambios en la función eréctil.

Ensayos de Fase III

La fase de reclutamiento de un gran ensayo Europeo, aleatorio, comparando la VTP frente a la vigilancia activa, se terminó en junio de 2013 incluyendo 413 pacientes con cáncer localizado de próstata. Un segundo estudio de Fase III está actualmente conduciéndose en América Latina. La fase de reclutamiento de este estudio de brazo único se terminó en diciembre de 2013 con 81 pacientes incluidos en 3 países: México (n = 33), Panamá (n = 30) y Perú (n = 18), los resultados finales estarán disponibles en el primer trimestre del 2015.

Conclusión

El desarrollo de la Terapia Focal con TOOKAD® Soluble para el tratamiento del cáncer localizado de próstata ha progresado rápidamente del laboratorio a la cabecera del paciente siguiendo un proceso gradual de pruebas hasta alcanzar ensayos clínicos avanzados. Aunque los resultados de estos estudios clínicos se esperan con impaciencia, ya existe un conjunto significativo de evidencia confirmando la eficacia y seguridad del tratamiento focal del cáncer localizado de próstata con TOOKAD® Soluble. Estos datos muestran que el tratamiento focal, mínimamente invasivo, con TOOKAD® Soluble puede proteger a los pacientes de los efectos secundarios, bien conocidos, de los tratamientos radicales y permitirles una mejor calidad de vida.