



EDITORIAL

Alejandro R Rodriguez, M.D.
Secretario General CAU
Winston Salem, North Carolina

Estimados amigos y colegas de la Confederación Americana de Urología (CAU), nuestro congreso CAU Santiago 2023, que se realizó del 4 al 7 de octubre, fue todo un éxito académico con la participación de más de 150 conferencistas y cerca de 1,500 participantes. La Sociedad Chilena de Urología realizó una magnífica labor logística local y el centro de convenciones, así como la tecnología audiovisual fue de primer nivel. Mis más sinceras felicitaciones para el Dr. Tomás Olmedo, Presidente del Congreso CAU Santiago Chile 2023, el Dr. Fernando Marchandt,

Presidente de la Sociedad Chilena de Urología y todo el comité local así como al comité ejecutivo de la CAU, los coordinadores de grupos de trabajos y directores de oficinas, que engrandecieron el congreso.

Durante la Asamblea General Informativa el día sábado 7 de octubre, en plenaria durante el congreso, se comunicó que la CAU abrirá la oficina de inteligencia artificial en urología. Esta oficina tendrá un director y tres integrantes. El director tendrá voz pero no voto durante las asambleas generales de la CAU. Esperamos poder tener esta oficina operativa antes de fin de año, para incorporar formación médica continua en este rubro para nuestros miembros y sociedades afiliadas. Si algún miembro CAU

quiera dirigir o pertenecer esta oficina, sírvanse realizar una solicitud dirigida al Comité Ejecutivo de la CAU, así como anexar su currículum vitae. Dirigir la solicitud al siguiente email: sedecentral@caunet.org

Mediante un memorándum de entendimiento entre la Sociedad Brasileña de Urología y la CAU, se definió realizar el 2do Curso Internacional: Laparoscopia Básica CAU – SBU – IRCAD Latinoamérica. Este curso se realizará los días 22 y 23 de noviembre de 2023. El curso tendrá lugar en IRCAD América Latina, localizado en Barretos - Sao Paulo, Brasil. La CAU subvenciona el curso para que el costo sea de 500 dólares por persona. Están ha disposición 42 becas.

Los postulantes deberán ser miembros de CAU y estar afiliados a una sociedad afiliada a la CAU. Las becas serán otorgadas a los primeros 42 que la soliciten y realicen el pago respectivo. Esta beca no incluye pasajes al evento. Además, los 42 ganadores tendrán la inscripción gratuita al 39 Congreso de la Sociedad Brasileña de Urología, que se realizará en Salvador Bahía del 18 al 21 de noviembre, justo antes del 2do Curso Internacional de Laparoscopia Básica. Para mayor información e inscripción enviar e-mail a: sedecentral@caunet.org

El Congreso CAU 2024 se realizará del 2 al 5 de octubre en el International Convention Center – Punta Cana. ¡Reserven esta fecha en su agenda! ■

CLINICAL TRIALS

Cómo Realizar Ensayos Multicéntricos Pequeños de Impacto

Kantima Jongjitaree, MD*
Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University, Bangkok, Thailand

Tyler Sheetz, MD*
University of California, San Diego

Roger L. Sur, MD
University of California, San Diego

**Contribución igual al estudio.*

Introducción

Los ensayos multicéntricos pequeños de impacto (MIST, por sus siglas en inglés) se han vuelto cada vez más comunes en la literatura urológica. Es probable que su adopción se deba a múltiples razones, la más obvia como un medio expedito para completar los estudios. Sin embargo, otros beneficios menos obvios incluyen el intercambio de recursos, la

polinización cruzada de ideas, el proceso de revisión interna, los beneficios financieros y el fomento de la colegialidad. Aquí nos complace compartir nuestros elementos clave y las barreras comunes encontradas al diseñar un grupo de trabajo MIST. En el cuadro figura un ejemplo de la lista de grupos de trabajo operacionales sobre el área.

Elementos clave

Si bien hay muchas formas de completar un MIST, presentamos algunas de las mejores prácticas sugeridas a la hora de diseñar y llevar a cabo este tipo de estudios, según lo corroborado por los líderes del MIST dentro del campo de la urología.

Liderazgo en el estudio

Según la Dra. Vaneet Gauhar (Hospital General Ng Teng Fong, Singapur, correo electrónico, julio de 2023), “tiene que haber una persona clave que tome la iniciativa y sea persuasiva”. Alternativamente, un grupo central de personas puede liderar la iniciativa. El líder (s) garantiza una concepción, implementación y ejecución claras. Para seleccionar la pregunta de investigación, el acrónimo FINER (factible, interesante, novedoso, ético, relevante) puede ser útil. El liderazgo mantiene una visión general al tiempo que se asegura de que se logren los hitos.

AUA News

Volume 16 | Issue 11
SPANISH EDITION

EDITOR, SPANISH EDITION
Alejandro R. Rodríguez, M.D.

SECRETARIO GENERAL CAU
Winston Salem, North Carolina

ASSOCIATE EDITORS, SPANISH EDITION
Johan Cabrera Fernandez, MD
Lima, Peru

Elizabeth Corrales-Acosta, MD
Lima, Peru

CÓMO REALIZAR ENSAYOS MULTICÉNTRICOS PEQUEÑOS DE IMPACTO

→ Continuación de la página 1

Reclutamiento de centros

El reclutamiento en el centro implica aprovechar la red de contactos dentro del campo. Después de crear una lista de sitios candidatos, una reunión de descubrimiento permite una discusión abierta entre los sitios potenciales. Las redes sociales pueden ser una herramienta para promover la exposición de la idea de investigación y facilitar el reclutamiento del centro, aunque las relaciones personales son un método más natural para colaborar. La selección del sitio podría ser el componente más importante de este proceso. La falla de un solo sitio puede llevar al fracaso de la misión. Por lo tanto, no se puede exagerar el proceso de investigación, ya que es mejor tener unos pocos sitios comprometidos que muchos sitios con una motivación poco clara.

Seguimiento y seguimiento del progreso

Las reuniones periódicas multicéntricas para realizar un seguimiento del progreso, mantener la moral y comunicar las actualizaciones son fundamentales. Tener una reunión “en los libros” mantiene una cadencia. Si bien las reuniones presenciales de los grupos de trabajo pueden programarse en las reuniones nacionales o regionales anuales, las reuniones telefónicas o por video son convenientes. Kristina L. Peniston, PhD, RDN, CD, FAND (Universidad de Wisconsin, Madison, correo electrónico, julio de 2023), líder del MIST, recomienda compilar y difundir informes periódicos de progreso, incluidas las inscripciones, los datos, etc., a todos los participantes para mantener el compromiso del grupo de trabajo.

Beca y autoría

La naturaleza multiinstitucional del estudio requiere una comunicación clara, abierta y honesta con respecto a las expectativas. La autoría debe decidirse para cada publicación antes del inicio del estudio. Las reglas básicas deben establecerse en una de las primeras reuniones y reforzarse en las reuniones posteriores. Las comuni-

Tabla. Grupos de Trabajo de Investigación en Urología

	Nombre del grupo	N° de publicaciones	Logo
SWOG	Southwest Oncology Group	5349	
PCCTC	Prostate Cancer Clinical Trial Consortium	400+	
LURN	Symptom of Lower Urinary Tract Dysfunction Research Network	35	
EDGE research consortium	Endourology Disease Group of Excellence	32	
PLUS	The Prevention of LUTS Research Consortium	30	
TOWER	Endourologic Society	27	
SUO-CTC	Society of Urologic Oncology Clinical Trials Consortium	27	
USDRN	Urinary Stone Disease Research Network	17	
NASQoL Consortium	North American Stone Quality of Life Consortium (WISQOL)	14	
PIONEER Consortium	PIONEER Consortium	11	

caciones deben documentarse por escrito y distribuirse a todos los centros. Dado que el envío de muchas revistas ahora requiere la documentación de las contribuciones específicas de cada autor, mantener estos registros de forma prospectiva facilita este proceso.

Barreras para un grupo de trabajo multicéntrico eficaz

Problemas de comunicación

Los problemas de comunicación

pueden suponer un obstáculo importante para el éxito. Una vez más, la investigación de sitios confiables que se comunican bien evita este problema. Desafíos como las diferentes zonas horarias, las distancias

→ Continúa en la página 3

CÓMO REALIZAR ENSAYOS MULTICÉNTRICOS PEQUEÑOS DE IMPACTO

→ Continuación de la página 2

geográficas, las diferencias culturales, las barreras lingüísticas y las reuniones que consumen mucho tiempo también pueden impedir una comunicación eficaz. Sin embargo, estas barreras son superables cuando los sitios acuerdan por adelantado comunicarse bien.

Cumplimiento normativo

Desafortunadamente, la gestión de ensayos multicéntricos conlleva mayores cargas administrativas, principalmente debido a los requisitos de la junta de revisión institucional (IRB). El IRB se puede realizar en sitios individuales o a través de un sitio central, ya sea a través de un IRB del sitio principal o un IRB comercial (p. ej., IRB occidental, IRB Brany, IRB Sterling, Advarra, IRB Central del Instituto Nacional del Cáncer). Si bien mantener el cumplimiento de la IRB dentro de un MIST puede parecer desalentador, la utilización de recursos compartidos puede reducir efectivamente el tiempo y el esfuerzo requeridos. Además, el proceso del IRB permite una revisión interna de la metodología, lo que podría evitar cambios posteriores a la aprobación del IRB. Como parte de su función de liderazgo, el centro central de recopilación/coordinación de datos debe redactar el protocolo del IRB y proporcionar materiales del IRB a otros sitios (Penniston, julio de 2023). Además, la búsqueda de una revisión acelerada o exención de la IRB puede reducir drásticamente el tiempo de retraso en el proyecto.

Calidad y estandarización de los datos

La calidad de los datos y la estandarización presentan desafíos. Las variaciones entre las características de referencia de los participantes, los recursos operativos y los métodos de recopilación de datos pueden socavar la calidad de los datos. Sin embargo, el uso de nubes en línea (p. ej., Research Electronic Data Capture [REDCap]) donde los datos se ingresan con botones desplegados/de opción mantiene los datos limpios, lo que minimiza

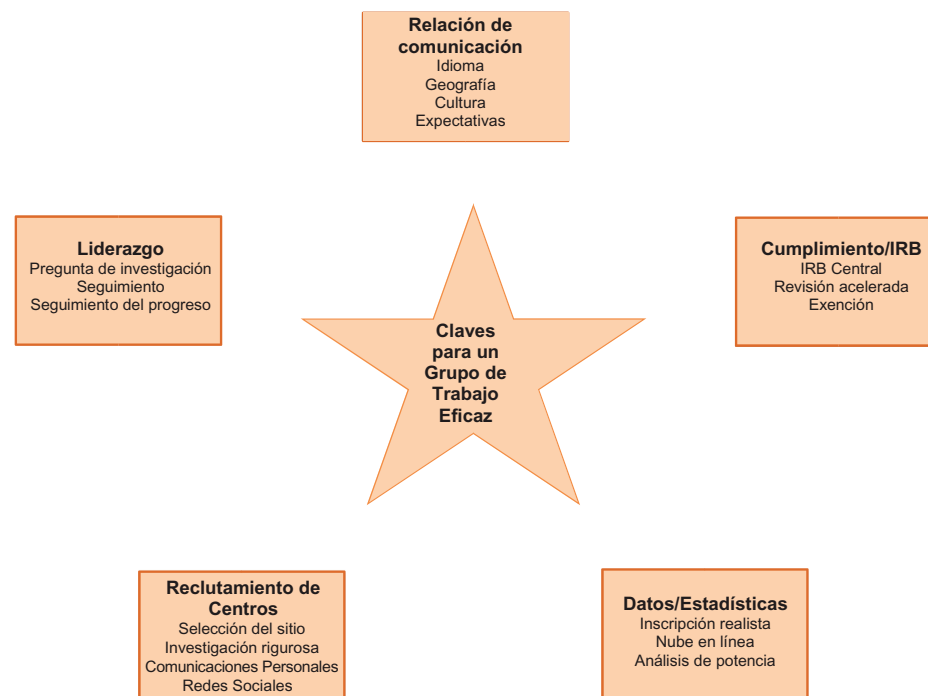


Figura. Claves para un grupo de trabajo de ensayos pequeños, multicéntricos y eficaces. El IRB indica la junta de revisión institucional.

za las respuestas escritas (lo que puede aumentar la complejidad de los datos y el riesgo de errores de ingreso/datos faltantes). Las nubes en línea pueden transformarse en datos analizables. Además, estas herramientas suelen cumplir con la HIPAA (Ley de Portabilidad y Responsabilidad de Seguros Médicos de 1996) y mantienen la privacidad del paciente. Recomendamos evitar almacenar datos en unidades de computadora locales, ya que generalmente no son tan seguras y corren el riesgo de perder o comprometer los datos.

Estadísticas y análisis de potencia

La estadística y el análisis de potencia encuentran obstáculos debido a las diferencias en la incidencia de la enfermedad entre los centros, lo que complica el cálculo del tamaño de la muestra. La variabilidad en las tasas de reclutamiento y retención de participantes entre los centros puede afectar negativamente el poder estadístico de un estudio y su capacidad para obtener conclusiones significativas. Hemos descubierto que el reclutamiento de sujetos puede ser un paso muy limitante de la velocidad. Los sitios

pueden subestimar lo difícil que es acumular sujetos. Los estudios que compiten entre sí también afectan al reclutamiento. Una vez más, este principio refuerza la investigación de los sitios.

Financiación

La financiación no siempre es posible y ni siquiera necesaria, dependiendo de la complejidad del diseño del estudio. Sin embargo, la obtención de fondos proporciona ventajas, como la cobertura de los costos del IRB, la cobertura del coordinador de investigación clínica y los cargos de laboratorio/dispositivo. Los investigadores deben buscar minuciosamente opciones de financiamiento institucional o externo (gubernamental, basado en la industria o incluso filantrópico). La financiación gubernamental es excelente para estudios de gran envergadura, pero claramente competitiva. El apoyo basado en la industria o incluso en la filantropía puede ser un apoyo más fácil para el nivel de entrada. Los autores consideran que la presentación de solicitudes es útil incluso cuando no se aprueba el apoyo de la subvención, ya que demuestra el interés del investigador y el potencial de aprobación futura.

“Los principios del éxito (Figura) incluyen la investigación de socios confiables, las expectativas iniciales, la comunicación frecuente, los datos limpios y la financiación creativa.”

Conclusión

Los ensayos pequeños multicéntricos son un método excelente para realizar estudios. Los principios del éxito (Figura) incluyen la investigación de socios confiables, las expectativas iniciales, la comunicación frecuente, los datos limpios y la financiación creativa. Las recompensas de tal empresa no solo conducen a una investigación significativa, sino que también crean relaciones que son la base para futuras colaboraciones.

Apoyo

Financiamiento de Boston Scientific para una beca conjunta de Laparoscopia y Endourología de la UC San Diego y Kaiser Permanente.

Divulgación de conflictos de intereses

Los Autores no tienen ningún conflicto de intereses que revelar.

Reconocimientos

Agradecemos a Kristina L. Penniston, PhD, RDN, CD, FAND, de la Universidad de Wisconsin en Madison y a Vaneet Gauhar, MD, del Hospital General Ng Teng Fong en Singapur por su contribución de ideas al artículo. ■

1. Cummings S, Brownen W, Hulley S. Conceiving the research question. In: *Designing Clinical Research*. Williams and Wilkins; 1988.

¿Cuál es un Nivel Normal de Testosterona para Hombres Jóvenes? Repensar el Límite de 300 ng/dL para la Deficiencia de Testosterona en Hombres de 20 a 44 años

Alex Zhu, DO

University of Michigan, Ann Arbor

James M. Dupree, MD, MPH

University of Michigan, Ann Arbor

Juan Andino, MD, MBA

University of California, Los Angeles

La deficiencia de testosterona afecta a 4.0 a 13.8 millones^{1,2} de hombres en los Estados Unidos y se define como una combinación de niveles bajos de testosterona sérica más signos y síntomas de hipogonadismo.^{1,2} Tradicionalmente considerada como una enfermedad que afecta a los hombres de edad avanzada, ahora más hombres jóvenes presentan preocupaciones relacionadas con la deficiencia de testosterona. Sin embargo, el diagnóstico de la deficiencia de testosterona en hombres jóvenes sigue siendo un desafío debido a la incertidumbre sobre lo que se considera un nivel “normal” de testosterona en hombres más jóvenes.

Los niveles de testosterona disminuyen con la edad,³ sin embargo, los urólogos y endocrinólogos han utilizado un punto de corte independiente de la edad para evaluar a todos los hombres con preocupaciones por la deficiencia de testosterona.

Las guías de la AUA sugieren utilizar un límite de 300 ng/dl para definir la testosterona baja.⁴ Sin embargo, este límite de 300 ng/dl se derivó de ensayos de reemplazo de testosterona que estudiaron principalmente a hombres mayores de 45 años. Esto hace que sea difícil evaluar y tratar a los hombres <45 años que presentan síntomas de hipogonadismo pero tienen niveles de testosterona superiores a 300 ng/dl. La evaluación de la deficiencia de testosterona se complica aún más por el hecho de que existen puntos de corte contradictorios para la testosterona baja reportados en la literatura y por las principales sociedades profesionales. (Tabla 1) Como resultado, los médicos han tenido dificultades para evaluar, aconsejar y tratar a los hombres más jóvenes que presentan preocu-

Tabla 1. Deficiencia de testosterona recomendada por diferentes organizaciones profesionales.⁸ Reimpreso con permiso de Zhu et al, *J Urol.* 2022;208(6):1295-1301.

Guía	Corte total de testosterona (ng/dL)
Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos	200
Sociedad de Endocrinología	264
Asociación Americana de Urología	300
Sociedad Británica de Medicina Sexual	345
Asociación Europea de Urología	345
Sociedad Internacional de Medicina Sexual	350
Sociedad Internacional para el Estudio del Envejecimiento Masculino	350

paciones sobre la deficiencia de testosterona.

Ante este reto clínico, realizamos el primer estudio que evaluó los niveles de testosterona basados en la población para hombres más jóvenes en los Estados Unidos. Específicamente, utilizamos la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés) de 2011 a 2016 para evaluar los niveles de testosterona en hombres de 20 a 44 años. El conjunto de datos de NHANES incluye encuestas transversales basadas en la población realizadas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

Analizamos los niveles de testosterona de hombres de 20 a 44 años que tenían niveles de testosterona total por la mañana (6:00 a.m. a 10:00 a.m.) medidos con cromatografía líquida de alta resolución por dilución isotópica / espectrometría de masas en tándem, el estándar

de oro para evaluar los niveles de testosterona. Dado que NHANES es una muestra ponderada, la distribución de raza y etnia es representativa de la población de los EE. UU., con un 60% que se identifica como blanco no hispano, un 9.7% negro no hispano, un 21.4% hispano y un 8.9% como otro. Se excluyeron los hombres que tomaban medicamentos hormonales (p. ej., inyecciones de testosterona), los hombres con antecedentes de cáncer testicular, los hombres con antecedentes de orquiectomía y los hombres con extracciones de sangre por la tarde o por la noche. Por último, utilizamos la definición de la Guía de la AUA para la Deficiencia de Testosterona de 2018 de una “testosterona normal” como el tercio medio de la población para identificar los límites específicos de la edad para los niveles bajos de testosterona en hombres de entre 20 y 44 años.

Se encontró que la testosterona total media de los hombres de 20 a 44 años fue de 466 ng/dl. Los niveles de testosterona “normales” del tercio medio fueron de 409 a 558 ng/dl (20 a 24 años), 413 a 575 ng/dl (25 a 29 años), 359 a 498 ng/dl (30 a 34 años), 352 a 478 ng/dl (35 a 39 años) y 350 a 473 ng/dl (40 a 44 años). Los puntos de corte específicos por edad para los niveles bajos de testosterona fueron 409, 413, 359, 352 y 350 ng/dl, respectivamente. (Tabla 2, Figura)

Este tipo de análisis poblacional tiene varias limitaciones. Nuestros límites específicos de edad para la testosterona se modelaron a partir de la definición de la guía de la AUA de que un nivel normal de testosterona se encuentra dentro del tercio medio. Sin embargo, no se han realizado ensayos controlados aleatorizados para evaluar si el tercio medio se correlaciona con los síntomas de hipogonadismo o la probabilidad de que los pacientes se beneficien del tratamiento de la deficiencia de testosterona. Además, no sabemos si nuestra población sufría síntomas de hipogonadismo, ya que el NHANES no consulta a los hombres por signos y síntomas de hipogonadismo. Por último, el NHANES solo obtiene 1 valor de testosterona sérica de cada sujeto.

→ Continúa en la página 5

Tabla 2. Niveles totales de testosterona matutina (ng/dL), por grupo de edad.⁸ Reimpreso con permiso de Zhu et al, *J Urol.* 2022;208(6):1295-1301.

Grupo de edad	Significar	Error estándar de la media	Percentil								
			2.5	5	10	25	33	50	66	75	90
20-24	501	12.7	189	225	283	376	409	484	558	604	757
25-29	514	17.6	177	217	273	372	413	491	575	643	771
30-34	456	12.8	178	222	266	326	359	421	498	559	678
35-39	438	11.8	169	193	259	328	352	423	478	533	632
40-44	430	11.0	184	220	247	311	350	418	473	504	640
Todos los hombres	466	8.0	177	216	261	337	374	444	511	563	712

¿CUÁL ES UN NIVEL NORMAL DE TESTOSTERONA PARA HOMBRES JÓVENES?

→ Continuación de la página 4

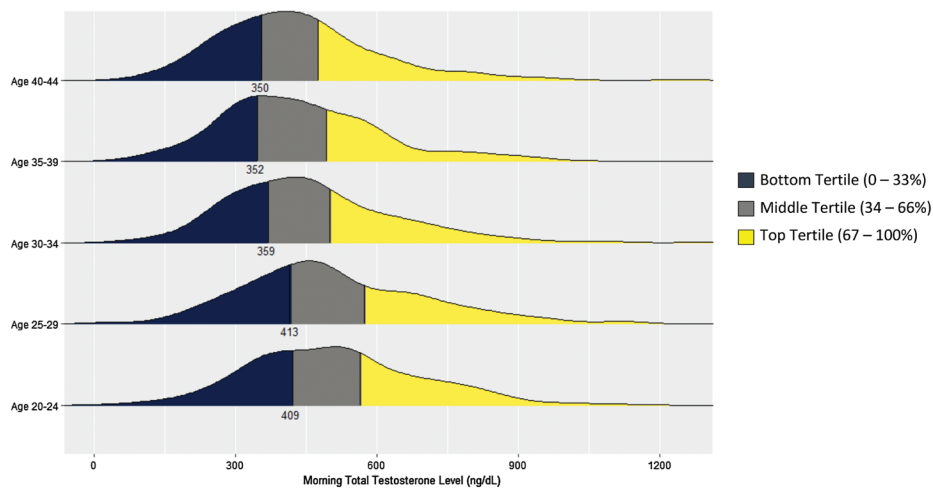


Figura 1. Distribuciones matutinas del nivel total de testosterona (ng/dL), por grupo de edad.⁸ Reimpreso con permiso de Zhu et al, *J Urol.* 2022; 208(6):1295-1301.

A pesar de estas limitaciones, nuestros hallazgos tienen implicaciones importantes para el manejo de los hombres jóvenes que presentan preocupaciones con respecto a la deficiencia de testosterona. Este análisis sugiere que los hombres de 20 a 44 años tienen diferentes rangos de referencia de testosterona que los hombres mayores. Los médicos deben ser conscientes de estas diferencias específicas de la edad en los rangos de referencia de testosterona y, en

consecuencia, adaptar su enfoque de los hombres jóvenes que presentan deficiencia de testosterona. Por ejemplo, se debe considerar el tratamiento de hombres jóvenes con síntomas de hipogonadismo que tienen niveles de testosterona por debajo de nuestros límites de testosterona específicos de edad descritos. Anteriormente, estos hombres podrían haber sido descalificados del tratamiento con testosterona basándose en el límite histórico de 300 ng/dl

independiente de la edad. Además, estos rangos de referencia de testosterona pueden proporcionar a los pacientes una expectativa más realista y precisa de los niveles típicos de testosterona en su rango de edad. Esto es especialmente importante dado el aumento de las plataformas en línea directas al consumidor que a menudo no brindan atención concordante con las pautas con respecto al tratamiento con testosterona.⁶ Por ejemplo, un estudio realizado por Dubin et al encontró que el 50% de las plataformas directas al consumidor recomendaban que un nivel óptimo de testosterona para un hombre de 34 años fuera de >1000 ng/dl.⁷

Es importante destacar que no estamos sugiriendo que estos límites de testosterona conduzcan al tratamiento de todos los hombres con niveles de testosterona por debajo de los rangos de referencia descritos. Lo que sigue siendo clave para la discusión con los pacientes es que estos puntos de corte basados en la población deben considerarse en el contexto de los síntomas de hipogonadismo y los objetivos de fertilidad. Los urólogos están en

una posición única para abordar las preocupaciones relacionadas con la deficiencia de testosterona, al tiempo que se aseguran de que se tengan en cuenta los objetivos de fertilidad de los pacientes más jóvenes cuando se indica el tratamiento. ■

1. Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: epidemiology of hypogonadism. *Int J Impot Res.* 2006;18(2):115-120.
2. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2008;60(7):762-769.
3. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):549-555.
4. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol.* 2018;200(2):423-432.
5. Carto CA, Gurayah AA, Arbelaez MCS, Grewal MR, Kohn T, Ramasamy R. Association between comorbidities and longitudinal changes in total testosterone among men from the baltimore longitudinal study of aging. *J Sex Med.* 2023;20(5):605-611.
6. Dietrich PN, Doolittle J, Brink S, et al. An online investigation into direct-to-consumer men's health clinics: the who, what, and where. *Urology.* 2023;174:135-140.
7. Dubin JM, Jesse E, Fantus RJ, et al. Guideline-discordant care among direct-to-consumer testosterone therapy platforms. *JAMA Intern Med.* 2022;182(12):1321-1323.
8. Zhu A, Andino J, Daignault-Newton S, Chopra Z, Sarma A, Dupree JM. What is a normal testosterone level for young men? Rethinking the 300 ng/dL cutoff for testosterone deficiency in men 20-44 years old. *J Urol.* 2022;208(6):1295-1302.

CLINICAL TRIALS

¿Qué Caracteriza a Un Buen Ensayo Clínico? Una Perspectiva de Cochrane

Philipp Dahm, MD, MHSc

Minneapolis Veterans Administration Health System, Minnesota
University of Minnesota, Minneapolis

Onuralp Ergun, MD

Minneapolis Veterans Administration Health System, Minnesota
University of Minnesota, Minneapolis

Giulia Ippolito Lane, MD, MS

University of Michigan Medical School, Ann Arbor

Los urólogos suelen preguntar cómo se comparan los diferentes enfoques de tratamiento en términos de efectos deseables e indeseables; Los ensayos controlados aleatorios (ECA) son el diseño de estudio que probablemente nos acerque más a la verdad sobre esta pregunta. Idealmente, las preguntas importantes deberían abordarse

mediante varios ECA realizados por diferentes equipos de investigación que luego puedan resumirse en una revisión sistemática metodológicamente rigurosa, como las publicadas en la Biblioteca Cochrane. Estas revisiones sistemáticas pueden informar la toma de decisiones individuales de los pacientes y las guías de práctica clínica basadas en evidencia, así como las políticas de salud. Sin embargo, planificar, financiar y ejecutar un ECA es una tarea ardua, lo que hace que dichos ensayos sean un bien precioso y escaso.¹ Por lo tanto, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para garantizar que los ensayos sean de la más alta calidad.

Desde la perspectiva de un autor

y editor Cochrane, la trayectoria de un ensayo de alta calidad comienza con un protocolo registrado que describe los detalles pertinentes de la inscripción, la realización y los análisis del estudio. Un protocolo bien planificado, revisado por pares y pacientes, puede ayudar a proteger contra riesgos comunes de validez interna (sesgo) y garantizar que las preguntas y los resultados de la investigación sean relevantes.²

Un Protocolo Registrado Puede Hacer lo Siguiendo:

- Ayude a los revisores y lectores a detectar informes selectivos. Hasta la fecha, muchos ensayos urológicos carecen de un protocolo a priori registrado que per-

mita a los lectores estar seguros de si lo que se planificó y lo que se hizo coinciden estrechamente. En ausencia de un protocolo registrado, siempre habrá preocupaciones sobre la presentación de informes selectivos: si los análisis elegidos se basaron en datos o en hipótesis y si los investigadores son totalmente transparentes a la hora de informar todos los datos.

- Incluir garantías metodológicas bien establecidos contra el sesgo. Hasta la fecha, demasiados ensayos renuncian a la implementación de estas medidas sin una buena razón. Una parte

→ Continúa en la página 6

¿QUÉ CARACTERIZA A UN BUEN ENSAYO CLÍNICO?

→ Continuación de la página 5

fundamental del desarrollo del ensayo incluye garantías de que los grupos en los que se comparan las intervenciones sean de hecho comparables al inicio antes de que comience el ensayo (aleatorización y ocultamiento de la asignación), sean tratados y evaluados de la misma manera (enmascaramiento), sean analizados en función de su grupo asignado independientemente de si cumplieron con ese tratamiento o no (intención de tratar), y si la mayoría de los participantes fueron incluidos en el análisis (completando el seguimiento). Por ejemplo, siempre debería ser posible cegar a la parte involucrada que determina la ausencia de cálculos en un ensayo que compara la litotricia extracorpórea por ondas de choque versus la nefrolitotomía percutánea versus la ureteroscopia, sin embargo, una revisión Cochrane reciente solo encontró que 1 de 23 ensayos proporcionó seguridad de que aquellos que determinan el éxito del tratamiento, de hecho a los 3 meses estaban cegados.³

• Asegúrese de que tanto la pregunta como los resultados que se abordan sean de importancia real para los pacientes y los médicos. Existe una expectativa cada vez mayor de que los pacientes participen como partes interesadas en la etapa de planificación. Los revisores pares y pacientes pueden ayudar a garantizar que los resultados sean de importancia directa para el paciente y no resultados sustitutos. Por ejemplo, un ensayo de carcinoma de células renales metastásico puede informar sobre la supervivencia específica de la enfermedad en lugar de la respuesta del tumor (que representa un resultado indirecto).

Una vez finalizado el ensayo, la presentación de informes sólidos de los resultados es tan importante como el desarrollo de un protocolo adecuado. Si bien existe evidencia empírica de que la calidad de los informes de los ECA urológicos ha mejorado, todavía hay mucho margen de mejora.⁴

Algunos puntos clave de los informes de ECA son:

- Informar de forma transparente los métodos y resultados de los ensayos, según los criterios CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).⁵
- Informar todos los resultados como manuscritos de texto completo totalmente transparentes, independientemente de si los resultados son positivos (que respaldan la hipótesis de la investigación) o negativos (que no respaldan la hipótesis de la investigación).⁶ Al hacerlo, se evitan los problemas de sesgo de publicación, el fenómeno de que los ensayos positivos sean más probablemente publicados en revistas con mayor notoriedad pública que los ensayos negativos para el mismo tema, lo que desvía cualquier revisión resumida hacia hallazgos positivos a menos que se hagan todos los esfuerzos posibles para encontrar todos los ensayos.
- Poner a disposición del público los datos sin procesar del ensayo previa solicitud razonable. Varias organizaciones, incluidos los Institutos Nacionales de Salud y Open Trials Collaborative (OpenTrials.net), han exigido el intercambio de datos para promover la transparencia.⁷

En última instancia, las revisiones Cochrane y otras revisiones sistemáticas similares de alta calidad no solo resumen todo el conjunto de evidencia para una pregunta clínica determinada, sino que también califican la certeza de la evidencia (CdE) para cada re-

sultado.⁸ Esta calificación del CoE, basada en GRADE (El enfoque de Graduación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación), representa la contribución intelectual más importante de una revisión sistemática al calificar cuánta confianza podemos depositar en cada resultado, generalmente una estimación del tamaño del efecto agrupado, como el rango de riesgo o el cociente de riesgo. Para ello, metodólogos capacitados evalúan el conjunto de evidencia en 5 categorías:

1. Riesgo de sesgo (limitaciones del estudio) de los ensayos incluidos (como se describió anteriormente).
2. Indirecto: si la población, la intervención, los resultados o las comparaciones difieren de los de interés.
3. Sesgo de publicación: omisión de estudios negativos en la literatura, lo que puede dar lugar a sobreestimaciones del efecto (Figura).
4. Inconsistencia: si los resultados son sustancialmente diferentes entre los ECA.
5. Imprecisión: la amplitud del intervalo de confianza y el número de eventos relacionados con la estimación del tamaño del efecto agrupado (en lugar de ensayos individuales).

Si bien lo ideal es que los ensayos individuales tengan el poder estadístico adecuado, uno de los puntos fuertes de una revisión sistemática es que el poder estadístico aumenta cuando se combinan múltiples ensayos pequeños sin un resultado definitivo. Luego,

estas evaluaciones proporcionan una calificación GRADE CoE para cada resultado: alto (sin reducción de calificación), moderado (rebajado una vez), bajo (rebajado dos veces) o muy bajo (rebajado 3 veces). Este enfoque proporciona una evaluación mucho más matizada de un conjunto de evidencia que el marco de jerarquía de evidencia del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford, que etiqueta erróneamente los ensayos individuales como evidencia de nivel I con poca consideración por su conducta y presentación de informes.⁹

Finalmente, llevar a cabo un ECA que cambie la práctica no es sólo una enorme tarea que puede ocupar al investigador principal durante toda su carrera académica, sino también un tremendo privilegio: los participantes ofrecen su tiempo y esfuerzo voluntariamente a cambio de poco más que la promesa de mejor evidencia científica y una mayor calidad de atención para las generaciones futuras. Como tal, los investigadores deben tener esto en cuenta y esforzarse por cumplir con los más altos estándares cuando se trata de diseñar, ejecutar e informar ensayos. ■

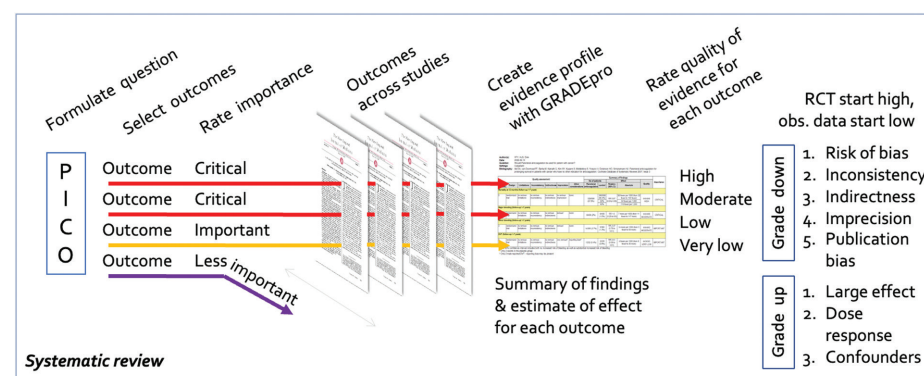


Figura. Enfoque de calificación de recomendaciones, evaluación, desarrollo y evaluación (GRADE) para calificar la certeza de la evidencia en una revisión sistemática. PICO indica; RCT, ensayo controlado aleatorio.

1. Stensland KD, McBride RB, Latif A, et al. Adult cancer clinical trials that fail to complete: an epidemic?. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9):dju229.
2. Khaleel S, Cleveland B, Kalapara A, et al. The fate of urological systematic reviews registered in PROSPERO. *World J Urol.* 2020;38(11):2981-2986.
3. Setthawong V, Srisubut A, Potisat S, Lojanapitawat B, Pattanittum P. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;8(8):CD007044.
4. Narayan VM, Cone EB, Smith D, Scales CD, Dahm P. Improved reporting of randomized controlled trials in the urologic literature. *Eur Urol.* 2016;70(6):1044-1049.
5. Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, Chan A-W, Moher D, Mayo-Wilson E. Guidelines for reporting outcomes in trial reports: the CONSORT-Outcomes 2022 extension. *JAMA.* 2022;328(22):2252.
6. Tseng TY, Stoffs TL, Dahm P. Evidence-based urology in practice: publication bias. *BJU Int.* 2010;106(3):318-320.
7. Goldacre B, Gray J. OpenTrials: towards a collaborative open database of all available information on all clinical trials. *Trials.* 2016;17:164.
8. Norling B, Jung JH, Hwang EC, Han MA, Khaleel S, Schünemann HJ. GRADE reporting in systematic reviews published in the urological literature (2009-2021). *J Urol.* 2023;210(3):529-536.
9. Gonzalez-Padilla DA, Dahm P. Evidence-based urology: understanding GRADE methodology. *Eur Urol Focus.* 2021;7(6):1230-1233.

La Evolución del Papel de la Inmunoterapia Perioperatoria en Pacientes con Cáncer de Vejiga Musculo-Invasivo

Renzo G. DiNatale, MD, MSc

Virginia Mason Medical Center, Seattle, Washington

JJ H. Zhang, MD

Virginia Mason Medical Center, Seattle, Washington

Introducción

La inhibición de puntos de control inmunológico (ICI) como estrategia de tratamiento del cáncer está evolucionando rápidamente hacia espacios más tempranos de progresión de la enfermedad en el carcinoma urotelial (CU).¹ Se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos de fase tardía que la ICI mejora significativamente los resultados en pacientes con CU localmente avanzada y metastásica.²⁻⁵ El entusiasmo generado por estos resultados catapultó a los ICI al entorno perioperatorio. Sin embargo, la selección adecuada de los pacientes sigue siendo crucial para minimizar los eventos adversos y el tratamiento excesivo.

Aunque la quimioterapia basada en cisplatino sigue siendo la opción de tratamiento sistémico de referencia junto con la cistectomía radical (CR) para el cáncer de vejiga con invasión muscular (MIBC) localizado,⁶ ahora se recomienda la ICI para pacientes seleccionados que no son elegibles para recibir tratamiento o que no responden a los regímenes basados en platino.⁷ La utilización de inmunoterapia en enfermedades localizadas está actualmente aprobada en 2 entornos de enfermedades distintas: como terapia adyuvante después de la CR y en el contexto de terapia trimodal con enfoques de preservación de la vejiga.⁷

Los datos iniciales que exploran la monoterapia perioperatoria con ICI y los regímenes combinados han mostrado resultados prometedores (Tabla). Revisamos la evidencia disponible para la inmunoterapia perioperatoria, enfatizando la importancia de los biomarcadores de respuesta emergentes para mejorar la selección de pacientes para la ICI perioperatoria.

Inmunoterapia Adyuvante

El abordaje directo y la inhibición del eje PD-1/PD-L1 constituyen la base de la respuesta al tratamiento con ICI; sin embargo, los agentes que se dirigen a distintas moléculas han mostrado tasas de respuesta diferenciales. El inhibidor de PD-1 nivolumab es el único ICI aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) y respaldado por las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer en el entorno adyuvante para el CU de alto riesgo dentro de los 120 días posteriores a la CR.⁷ Esta aprobación fue basada en el ensayo de fase 3 Checkmate-274 que comparó hasta 1 año de nivolumab adyuvante versus placebo en pacientes con alto riesgo de recurrencia (pT3-4a o pN+ en pacientes no elegibles para cisplatino o aquellos que rechazaron cisplatino, o ypT2-4a o ypN+). El estudio demostró una ventaja en la supervivencia libre de enfermedad (SSE) a 10 meses para nivolumab (20,8 meses) en comparación con placebo (10,8 meses) e incluyó a ~20 % de los pacientes con enfermedad del tracto superior.⁸ En particular, se incluyeron en el estudio individuos sin respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en la muestra de CR (\geq ypT2) (más del 40 % de la cohorte), y aquellos que no habían recibido quimioterapia previamente todavía eran elegibles para el tratamiento adyuvante basado en platino.⁸ Informes posteriores con ~3 años de seguimiento han mostrado un beneficio duradero en la SSE, lo que consolida aún más la evidencia a favor del nivolumab adyuvante.⁹

Se está evaluando un inhibidor de PD-1 separado en el ensayo AM-BASSADOR (NCT03244384), un ensayo controlado aleatorio de fase 3 que evalúa el efecto del pembrolizumab adyuvante frente a la observación. El ensayo logró el 95% de sus objetivos de reclutamiento y sus datos se esperan con impaciencia. Por otro lado, el

ensayo IMvigor010 del inhibidor de PD-L1 atezolizumab no logró mostrar un beneficio en la supervivencia (HR 0,89, IC 95% 0,74-1,08) en el grupo de atezolizumab.¹⁰ Los análisis de seguimiento sugirieron que los pacientes con una alta carga de ADN tumoral circulante (ADNtc) posterior a la cistectomía, un factor de riesgo de recaída, se beneficiaron significativamente de este tratamiento.¹¹ Aunque se justifican futuros análisis de ADNtc en ensayos perioperatorios de ICI, actualmente la evidencia es insuficiente para recomendar atezolizumab basándose en estos resultados.

Papel Emergente en la Terapia de ICI Perioperatoria y Neoadyuvante

El estándar de atención actual para el tratamiento neoadyuvante incluye quimioterapia basada en platino, que se ha demostrado que induce una respuesta patológica completa en el 38% de los pacientes.⁶ La adición de ICI a la quimioterapia neoadyuvante se ha propuesto como una alternativa segura y bien tolerada, lo que podría proporcionar importantes beneficios a los pacientes con MIBC. Informes iniciales del ensayo de fase 2 BLASST-1 (NCT03294304) que compara la combinación de nivolumab con neoadyuvante estándar la quimioterapia mostró resultados prometedores con reducción de estadificación patológica (\leq pT1N0) en más del 50 % de los participantes y tasas de SSE a 12 meses superiores al 80 % sin efectos adversos adicionales que retrasarían el tratamiento quirúrgico distintos de los esperados con la quimioterapia estándar sola.¹² De manera similar, los ensayos clínicos en personas no elegibles para cisplatino han mostrado resultados alentadores que prometen expandir el uso de la terapia de ICI a este entorno (Tabla).

Dado el potencial de toxicidad y el retraso en el tratamiento quirúr-

gico con la terapia neoadyuvante, junto con los resultados favorables informados con la CR y la terapia adyuvante anti-PD-1, identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia neoadyuvante con ICI ha sido un desafío importante. Los nuevos biomarcadores, incluido el ctDNA, pueden ayudar a seleccionar pacientes con una mayor probabilidad de recaída; Los estudios futuros deberán considerar la caracterización molecular para mejorar la selección de pacientes para ICI neoadyuvante más allá de la estadificación clínica únicamente.

Los ensayos clínicos en curso están explorando la utilización perioperatoria de ICI tanto antes como después de la CR. Esta estrategia busca maximizar la respuesta inmune antitumoral mientras se corre el riesgo de una mayor tasa de eventos adversos. Los estudios en curso están explorando tanto la monoterapia perioperatoria con ICI como en combinación con otros agentes (Tabla).¹³ El enfortumab vedotin (EV), un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a la nectina-4, ha demostrado beneficios en la enfermedad avanzada, tanto en monoterapia¹⁴ como en combinación con ICI.¹⁵ Los resultados preliminares de EV-103/KEYNOTE-869 (NCT03288545) condujeron a que la FDA acelerara la aprobación del tratamiento combinado EV-pembrolizumab en el CU localmente avanzado y metastásico.¹⁶ Estos resultados han llevado a los investigadores a investigar el uso de este régimen en MIBC. Se proporciona un resumen de los ensayos perioperatorios en curso en monoterapia y combinación de ICI (Tabla).

Biomarcadores para Guiar la Utilización Perioperatoria de ICI

Los conocimientos mecanicistas sobre la dinámica inmune han

LA EVOLUCIÓN DEL PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA PERIOPERATORIA EN PACIENTES

→ Continuación de la página 7

Tabla. Ensayos clínicos relevantes publicados y en curso sobre el cáncer de vejiga con invasión muscular que exploran el uso de la terapia con inhibidores de puntos de control inmunológico en el entorno perioperatorio

Clinical trial	Arms	No. participants	Eligibility criteria	ICI regimen	Status ^a
<i>Adjuvant setting</i>					
Checkmate-274 (NCT02632409)	Nivolumab vs placebo	709	No cisplatin eligibility criteria	Nivolumab every 2 wk for 1 y	Active, reported, primary end point met leading to FDA approval
AMBASSADOR (NCT03244384)	Pembrolizumab vs observation	739	No cisplatin eligibility criteria	Pembrolizumab every 3 wk for up to 18 cycles	Active, not recruiting
IMvigor010 (NCT02450331)	Atezolizumab vs observation	809	No cisplatin eligibility criteria	Atezolizumab every 3 wk for 16 cycles (up to 1 y)	Reported, primary end point not met
IMvigor011 (NCT04660344)	Atezolizumab vs placebo	520	ctDNA+ post-RC, no cisplatin eligibility criteria	Atezolizumab every 4 wk for 12 cycles (up to 1 y)	Active, recruiting
<i>Neoadjuvant setting</i>					
BLASST-1 (NCT03294304)	Nivolumab + CG (single-arm)	43	Cisplatin eligible	Nivolumab every 3 wk for 4 cycles, followed by RC	Completed, reported preliminary results
AURA/ Oncodistinct-004 (NCT03674424)	ddMVAC + avelumab vs CG + avelumab vs PG + avelumab vs avelumab monotherapy	137	Cisplatin eligible and ineligible (2 cohorts/4 arms)	Avelumab every 2 wk for up to 4 cycles, followed by RC	Completed, reported preliminary results
SWOG GAP/ S2011 (NCT04871529)	Gemcitabine + carboplatin + avelumab vs observation	196	Cisplatin ineligible	Avelumab every 2 wk for up to 6 cycles, followed by RC	Suspended, undergoing revision
NEMIO (NCT03549715)	Durvalumab + ddMVAC ± tremelimumab	121	Cisplatin eligible	Durvalumab ± tremelimumab every 4 wk for 2 cycles, followed by RC	Recruiting
NCI-2016-01147 (NCT02812420)	Durvalumab + tremelimumab	54	Cisplatin ineligible	Tremelimumab and durvalumab every 4 wk for 2 cycles, followed by RC	Active, not recruiting
ABACUS-2 (NCT04624399)	Atezolizumab	58	Mixed or rare histologies, high-risk upper tract disease	Atezolizumab every 3 wk for 2 cycles, followed by RC	Recruiting
NABUCCO (NCT0338776)	Ipilimumab + nivolumab	54	Cisplatin ineligible	Ipilimumab and nivolumab in different combinations every 3 wk for 3 cycles, followed by RC	Completed
PURE-01 (NCT02736266)	Pembrolizumab	174	No cisplatin eligibility criteria	Pembrolizumab every 3 wk for 3 cycles, followed by RC	Completed
HCRN GU14-188 (NCT02365766)	Pembrolizumab	83	Cisplatin eligible and cisplatin ineligible (separate cohorts)	Pembrolizumab every 3 wk for 4 cycles, followed by RC	Active, not recruiting
<i>Perioperative setting</i>					
Keynote-866 (NCT03924856)	CG + pembrolizumab vs CG + placebo	907	Cisplatin eligible	Pembrolizumab every 3 wk for 4 cycles, followed by RC, followed by 13 cycles of pembrolizumab	Active, not recruiting
Keynote-B15/EV-304 (NCT04700124)	EV-pembrolizumab vs neoadjuvant CG	784	Cisplatin eligible	EV-pembrolizumab every 3 wk for 4 cycles, followed by RC, followed by 13 cycles of pembrolizumab (and 5 cycles of EV)	Recruiting
Keynote-905/EV-303 (NCT03924895)	Pembrolizumab vs EV-pembrolizumab vs observation	857	Cisplatin ineligible	Pembrolizumab ± EV every 3 wk for 3 cycles, followed by RC, followed by 14 cycles of pembrolizumab (or 8 cycles if in combination with EV)	Recruiting
NIAGARA (NCT03732677)	Neoadjuvant CG + perioperative durvalumab vs neoadjuvant CG	1063	Cisplatin eligible	Durvalumab, followed by RC, followed by 8 cycles of durvalumab	Active, not recruiting
ENERGIZE (NCT03661320)	Neoadjuvant CG + nivolumab vs neoadjuvant CG + nivolumab + linrodostat neoadjuvant CG + nivolumab + linrodostat	861	Cisplatin eligible	Nivolumab plus CG ± linrodostat, followed by RC, followed by nivolumab or nivolumab + linrodostat	Active, not recruiting
SAKK 06/17 (NCT03406650)	Neoadjuvant CG + durvalumab	61	Cisplatin eligible	Durvalumab + CG every 3 wk for 4 cycles, followed by RC, followed by durvalumab every 4 wk for 10 cycles	Active, not recruiting

Abreviaturas: CG, cisplatino/gemcitabina; ctDNA+, ADN tumoral circulante positivo; DD-MVAC, metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino; EV: enfortumab vedotina; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos; ICI, inhibidor de puntos de control inmunológico; PG, paclitaxel/gemcitabina; CR: cistectomía radical.

^aEstado actual del ensayo al 5 de septiembre de 2023, como se indica en Clinicaltrials.gov.

→ Continúa en la página 9

LA EVOLUCIÓN DEL PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA PERIOPERATORIA EN PACIENTES

→ Continuación de la página 8

llevado a la identificación de varios biomarcadores emergentes de la respuesta al tratamiento, incluida la alta expresión de PD-L1, que puede predecir mejores resultados después de la ICI.^{3,17} Los análisis iniciales de CheckMate-274 sugirieron un beneficio de supervivencia del 45% en pacientes con alta expresión de PD-L1. El efecto de nivolumab en este subgrupo fue significativamente más pronunciado, con una mediana de SSE de 52,6 meses en el grupo con “PD-L1 alto”, ~6 veces mayor que el grupo de placebo.⁸ La limitación de la positividad de PD-L1 es la evaluación del momento óptimo para la inmunoterapia perioperatoria, que no es una evaluación dinámica factible de la carga de enfermedad actual.

El CtDNA, un sustituto de la enfermedad micrometastásica y de alto riesgo de recaída,¹⁸ tiene el beneficio adicional de la monitorización en tiempo real de la progresión de la enfermedad en múltiples momentos durante el tratamiento. El CtDNA se puede recolectar como línea base, antes de la CR, inmediatamente después de la CR y en puntos posteriores para evaluar la dinámica molecular. Los datos de IMvigor010 han demostrado que la positividad del ctDNA después de la cistec-

tomía puede correlacionarse con la respuesta a ICI.¹¹ Los ensayos de inmunoterapia perioperatoria en curso, incluidos NABUCCO19 e IMvigor01120, incluyen evaluaciones de ctDNA en plasma y/u orina. Los ensayos clínicos futuros que incorporen la cinética y la positividad del ctDNA pueden ser la clave para mejorar la selección de pacientes para la inmunoterapia neoadyuvante frente a la adyuvante.

Otros biomarcadores de respuesta a la terapia con ICI son objeto de investigación activa, incluida la inestabilidad microsatélital, la carga mutacional tumoral y las alteraciones genómicas específicas.¹⁷ Actualmente no existen biomarcadores validados para predecir de manera confiable la respuesta a la ICI en el MIBC.

Conclusiones

El papel de la inmunoterapia perioperatoria en el CU continúa evolucionando y datos de ensayos recientes establecen su papel en el entorno adyuvante. Es probable que los ensayos en curso amplíen formalmente el uso de estos agentes al espacio neoadyuvante para pacientes seleccionados. Los desafíos en la selección de pacientes para ICI neoadyuvante ver-

sus adyuvante persisten y podrían superarse en estudios futuros que incorporen ctDNA y análisis moleculares para optimizar el beneficio clínico y minimizar los efectos adversos del sobretratamiento. ■

- Zhang JH, Starr SL, Chamie K. Contemporary systemic therapies in urothelial carcinoma. *Urology*. 2023;174:150-158.
- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-1230.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
- Powles T, Csösz T, Özgüroğlu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):931-945.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-1026.
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(9):859-866.
- Flaig TW, Spiess PE, Abern M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(8):866-878.
- Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102-2114.
- Galsky MD, Witjes AA, Gschwend JE, et al. Extended follow-up results from the CheckMate 274 trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(6_suppl):LBA443-LBA443.
- Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvig-

or010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):525-537.

- Powles T, Assaf ZJ, Degaonkar V, et al. Updated overall survival by circulating tumor DNA status from the phase 3 IMvigor010 trial: adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2023;10.1016/j.eururo.2023.06.007.
- Gupta S, Gibb E, Sonpavde GP, et al. Biomarker analysis and updated clinical follow-up from BLASST-1 (Bladder Cancer Signal Seeking Trial) of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) undergoing cystectomy. *J Clin Oncol*. 2022;40(6_suppl):528-528.
- Cathomas R, Rothschild SI, Hayoz S, et al. Perioperative chemoimmunotherapy with durvalumab for muscle-invasive urothelial carcinoma: primary analysis of the single-arm phase II trial SAKK 06/17. *J Clin Oncol*. 2023;41.1200/JCO.23.00363.
- Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-1135.
- Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in previously untreated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(1):22-31.
- Rosenberg JE, Milowsky M, Ramamurthy C, et al. LBA73 study EV-103 cohort K: antitumor activity of enfortumab vedotin (EV) monotherapy or in combination with pembrolizumab (P) in previously untreated cisplatin-ineligible patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *Ann Oncol*. 2022;33:S1441.
- Li H, van der Merwe PA, Sivakumar S. Biomarkers of response to PD-1 pathway blockade. *Br J Cancer*. 2022;126(12):1663-1675.
- Birkenkamp-Demtröder K, Christensen E, Nordentoft I, et al. Monitoring treatment response and metastatic relapse in advanced bladder cancer by liquid biopsy analysis. *Eur Urol*. 2018;73(4):535-540.
- van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nat Med*. 2020;26(12):1839-1844.
- Jackson-Spence F, Toms C, O'Mahony LF, et al. IMvigor011: a study of adjuvant atezolizumab in patients with high-risk MIBC who are ctDNA+ post-surgery. *Future Oncol*. 2023;19(7):509-515.

Hacia la Mejora de la Morbilidad Urinaria de la Cistitis por Radiación Mediante el Uso de Oxígeno Hiperbárico

Rachel A. Moses, MD, MPH

Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire
White River Junction VA Medical Center, Vermont
Dartmouth Health, Lebanon, New Hampshire

Richard H. Bellemare, MD

Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire
Dartmouth Health, Lebanon, New Hampshire

Jay C. Buckey Jr, MD

Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire
Dartmouth Health, Lebanon, New Hampshire

La cistitis crónica por radiación (CR) se presenta de manera impredecible en más del 10 % de los pacientes sometidas a radiación

por cáncer pélvico¹ y puede dar lugar a una alta morbilidad e ingresos hospitalarios repetidos para el tratamiento de complicaciones hemorrágicas. La CR comienza con una lesión de la mucosa vesical inducida por radiación, fragmentación del ADN y generación de especies reactivas de oxígeno,² que perpetúan la liberación continua de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento angiogénicos. En algunos, esto conduce a ulceración crónica por isquemia de la mucosa, fibrosis necrótica y revascularización urotelial con va-

sos sanguíneos frágiles propensos a hemorragias clínicamente significativas.³ A medida que aumente el uso de la radioterapia multimodal y mejore la supervivencia de las neoplasias malignas pélvicas, es probable que aumente la incidencia y la prevalencia de la CR. Con casi 10 millones de supervivientes estimados de neoplasias malignas pélvicas para el 2026,⁴ hay un número significativo de pacientes en riesgo. Los pocos tratamientos existentes para la CR incluyen irrigaciones vesicales cáusticas, embolización arterial vesical y extirpación de la

vejiga, que a menudo se asocian con resultados deficientes.^{5,6} La terapia (TOHB) con oxígeno hiperbárico (HBO₂) es la única opción de tratamiento no invasivo de la CR.

Aunque no se comprende completamente, teóricamente el TOHB funciona aumentando el oxígeno intravascular irradiado del tejido, reduciendo la isquemia y aumentando las defensas antioxidantes celulares.⁷ Las indicaciones para el HBO₂ incluyen, entre otras,

→ Continúa en la página 10

HACIA LA MEJORA DE LA MORBILIDAD URINARIA DE LA CISTITIS

→ Continuación de la página 9

lesiones por radiación tardía como CR, mala cicatrización de heridas e intoxicación por monóxido de carbono. Los pacientes se someten a HBO₂ inhalando oxígeno al 100% a 1,4 o más atmósferas, que suelen oscilar entre 2,0 y 2,4 atmósferas en una serie de 40 a 60 tratamientos secuenciales.^{8,9} No existe consenso sobre el número óptimo de sesiones para el tratamiento de la CR, aunque los estudios de HBO₂ sugieren que 20 tratamientos o más se asocian con una mayor movilización de células madre restauradoras.¹⁰ Si bien es rentable, el HBO₂ es costoso, no solo por el compromiso de tiempo, sino también por el costo estimado de \$ 20,000 a \$ 50,000.¹¹

El HBO₂ es generalmente bien tolerado, con efectos secundarios relativamente benignos que se resuelven sin intervención en comparación con las terapias alternativas de CR. El barotrauma ótico es el efecto secundario más común en ~6% de los pacientes,⁹ que suele ser autolimitado. Otros efectos secundarios raros reportados incluyen convulsiones y alteraciones

“En una revisión exploratoria reciente de 13 estudios que incluyeron a 602 pacientes, el 84 % tuvo una resolución parcial o completa de la hematuria macroscópica dentro de los 6 a 10 meses posteriores a la finalización del tratamiento hiperbárico.”

visuales. En general, el HBO₂ representa una modalidad de tratamiento segura y bien tolerada.¹²

En una revisión exploratoria reciente de 13 estudios que incluyeron a 602 pacientes, el 84 % tuvo una resolución parcial o completa de la hematuria macroscópica dentro de los 6 a 10 meses posteriores a la finalización del tratamiento hiperbárico.⁹ Sin embargo, el 14 % experimentó recurrencia en una mediana de tiempo hasta la recaída de 10 meses.⁹ Cabe destacar que todos menos uno de estos estudios fue retrospectivo con un seguimiento relativamente corto. Sigue habiendo una falta de ensayos controlados aleatorizados prospectivos que evalúen la respuesta hemorrágica de HBO₂ de CR. Además, los estudios a más largo plazo demuestran que solo alrededor del 30% permanece libre de hematuria.

La mayoría de los estudios de eficacia del HBO₂ se centran en los resultados hemorrágicos. Pocos estudios han evaluado los resultados urinarios informados por los pacientes. Recientemente, se realizó un ensayo controlado aleatorizado en el que se compararon los resultados urinarios informados por los pacientes después del HBO₂ para el tratamiento de la CR en comparación con el tratamiento habitual.¹³ Encontraron una mejora significativa en las puntuaciones del Índice Compuesto Expandido de Próstata en 41 pacientes que recibieron TOHB en comparación con 38 controles. Excluyeron los casos más graves de CR, incluidos los que requerían transfusiones de sangre dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del HBO₂, los que necesitaban catéteres permanentes y los que tenían fistulas urinarias. Los datos actuales sobre los resultados del HBO₂ en la CR son prometedores, pero generalmente están limitados por cohortes heterogéneas (que van de la CR leve a la grave) y el curso impredecible del desarrollo de los síntomas de la

“Es importante destacar que, si bien el HBO₂ para la CR se asocia con menos eventos hemorrágicos vesicales y una reducción de los síntomas del tracto urinario inferior en algunos pacientes, se comprende poco sobre el mecanismo subyacente del HBO₂, el momento óptimo de inicio del tratamiento o la duración del tratamiento.”

CR. Es importante destacar que, si bien el HBO₂ para la CR se asocia con menos eventos hemorrágicos vesicales y una reducción de los síntomas del tracto urinario inferior en algunos pacientes, se comprende poco sobre el mecanismo subyacente del HBO₂, el momento óptimo de inicio del tratamiento o la duración del tratamiento.

Para abordar esta brecha de conocimiento, en el 2011 se estableció el Registro Multicéntrico Internacional de Terapia de Oxígeno Hiperbárico (con el identificador registrado DERR1-10.2196/18857), respaldado por la Sociedad Médica Submarina e Hiperbárica.¹² Este consorcio incluye 26 centros que ingresan regularmente datos clínicos y reportados por pacientes sobre una variedad de indicaciones de HBO₂, incluida la CR. En la actualidad, hay más de 400 pacien-

tes en el registro con diagnóstico de CR. Este consorcio ofrece un medio para agrupar datos, aumentar la potencia de estudio y recopilar datos prospectivamente sobre los resultados del HBO₂ en la CR. Los hallazgos de esta cohorte se utilizarán para mejorar nuestra comprensión de la eficacia del HBO₂ y contribuirán a una mayor comprensión de los resultados y mejorarán la supervivencia al cáncer pélvico. ■

1. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1124-1129.
2. Di Maggio FM, Minafra L, Forte GI, Cammarata FP, Lio D, Messa C. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment. *J Inflamm.* 2015;12(1):14.
3. Zwaans BM, Krueger S, Bartolone SN, et al. Modeling of chronic radiation-induced cystitis in mice. *Adv Radiat Oncol.* 2016;1(4):333-343.
4. American Cancer Society. *Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2019-2021.* American Cancer Society; 2019.
5. Mayer EN, Tward JD, Bassett M, Lenherr SM, Hotaling JM, Brant WO. Management of radiation therapy oncology group grade 4 urinary adverse events after radiotherapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2017;119(5):700-708.
6. Smith D, Albersheim J, Moses R, O'Dell D, Stoffel J, Myers J. Outcomes of urinary diversion for late adverse effects of gynecologic radiotherapy. *Urology.* 2020;144:214-219.
7. Verma R, Chopra A, Giardina C, Sabbiseti V, Smyth JA, Hightower LE. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) suppresses biomarkers of cell stress and kidney injury in diabetic mice. *Cell Stress Chaperones.* 2015;20(3):495-505.
8. Ajayi OD, Gaskill Z, Kelly M, et al. A comparison of two hyperbaric oxygen regimens: 2.0 ATA for 120 minutes to 2.4 ATA for 90 minutes in treating radiation-induced cystitis: are these regimens equivalent?. *Undersea Hyperb Med.* 2020;47:581-589.
9. Cardinal J, Slade A, McFarland M, et al. Scoping review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Curr Urol Rep.* 2018;19(6):38.
10. Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(4):H1378-H1386.
11. Corman JM, McClure D, Pritchett R, Kozlowski P, Hampson NB. Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol.* 2003;169(6):2200-2202.
12. Harlan NP, Ptak JA, Rees JR, Cowan DR, Fellows AM, Moses RA. International multicenter registry for hyperbaric oxygen therapy: results through June 2021. *Undersea Hyperb Med.* 2022;49(3):275-287.
13. Oscarsson N, Müller B, Rosén A, Lodding P, Mölne J, Giglio D. Radiation-Induced Cystitis Treated With Hyperbaric Oxygen Therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1602-1614.

Beneficios de la Prehabilitación Previa a la Cistectomía Radical

Christine Ibilbor, MD, MSc
University of Virginia, Charlottesville

Para los pacientes con cistectomía radical, el período postoperatorio puede ser un momento de convalecencia difícil debido al impacto psicológico y físico del procedimiento.¹⁻³ En este contexto, el entorno preoperatorio sirve como un momento oportuno para administrar intervenciones para estos pacientes que están diseñados para reducir las complicaciones postoperatorias, mejorar la reserva cardiopulmonar, promover el bienestar psicológico y adoptar hábitos de vida saludables. Un estudio demostró los desafíos de implementar este tipo de intervenciones después de una cistectomía radical. En ese ensayo aleatorio, se empleó un programa de caminata y entrenamiento de fuerza de 12 semanas para pacientes con cistectomía radical en el período postoperatorio; sin embargo, aproximadamente el 28% de los pacientes abandonaron antes de la aleatorización, a menudo citando el agotamiento físico postoperatorio como una razón para abandonar el estudio y, como resultado, el estudio tuvo poco poder estadístico.⁴ La prehabilitación antes de la cistectomía radical sirve como un importante modo de realizar intervenciones diseñadas para mitigar el impacto fisiológico de la cirugía. El ejercicio aeróbico, las modificaciones dietéticas y el apoyo psicosocial son a menudo componentes que se combinan o se emplean solos en un programa de prehabilitación para pacientes con cistectomía radical.⁵⁻⁸

Los beneficios fisiológicos de la prehabilitación para pacientes con cistectomía radical están bien documentados con estudios que muestran una mayor aptitud cardiovascular después de un régimen de 2 a 4 semanas de ejercicio moderado a vigoroso.^{5,6} Un estudio mostró una mejora en la potencia de los músculos de las piernas antes de la cirugía entre pacientes que participaron en un programa de fuerza y resistencia de 2 semanas antes de la cistectomía

“Los beneficios fisiológicos de la prehabilitación para pacientes con cistectomía radical están bien documentados con estudios que muestran una mejor salud cardiovascular después de un régimen de 2 a 4 semanas de ejercicio moderado a vigoroso.”

(2,35 W/kg frente a 2,01 W/kg, $P < 0,006$).⁶ De manera similar, un ensayo de viabilidad demostró que los pacientes que completaron una mediana de 8 sesiones preoperatorias supervisadas de ejercicios aeróbicos de intensidad vigorosa en intervalos antes de que la cistectomía radical mostrara mejoras en adaptaciones importantes cardiovasculares, como el pulso máximo de oxígeno (12,74 ml/latido frente a 10,83 ml/latido, $p = 0,001$) y un potencia de salida (148 W frente a 129 W, $P < 0,001$) en el período preoperatorio en comparación con el cuidado habitual.⁵ Además, un régimen de prehabilitación multimodal compuesto por ejercicios aeróbicos y de resistencia, dietoterapia y técnicas basadas en relajación demostró que los pacientes con cistectomía en el grupo de prehabilitación experimentaron preservación de su capacidad funcional, medida por la prueba postoperatoria de la caminata de 6 minutos en comparación con el cuidado habitual. En el grupo de prehabilitación, la distancia recorrida 4 semanas después de la cistectomía disminuyó 15 m de la línea de base, en comparación con una disminución de 97,9 m

en el grupo de atención habitual ($P = 0,014$).⁸

El apoyo psicosocial se ha utilizado como intervención de la prehabilitación para mejorar el estrés psicológico que los pacientes pueden experimentar mientras se preparan para una cistectomía radical; sin embargo, existe una relativa escasez de evidencia en este ámbito.⁷ Un estudio demostró que la ansiedad y el estrés mental que sienten los pacientes después de una cistectomía radical mejoraron con la psicoeducación preoperatoria en comparación con la atención habitual. En ese estudio, los pacientes fueron asignados al azar a la atención habitual o a una única sesión preoperatoria de asesoramiento y educación sobre el curso posoperatorio después de una cistectomía radical en la que se animaba al paciente a hablar sobre sus miedos y preocupaciones en torno al efecto de la cirugía en su cuerpo, social y vida marital.⁹ Los pacientes en el grupo de intervención experimentaron una disminución de 12 puntos en las puntuaciones medias de ansiedad, según lo medido por el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo validado en el día 3 postoperatorio en comparación con el grupo de cuidado habitual.⁹

A pesar de los beneficios fisiológicos inmediatos informados de la prehabilitación para pacientes con cistectomía radical, todavía hay pocos estudios que hayan examinado o demostrado el impacto de estas medidas en los resultados operatorios a largo plazo, como la duración de la estancia hospitalaria y las tasas de complicaciones, a menudo debido a tamaños de muestra pequeños.^{5,8} Además, la investigación sobre el efecto de las intervenciones de prehabilitación en los parámetros informados por los pacientes, como la calidad de vida relacionada con la salud y la reserva psicológica, es limitada.¹⁰ Se necesitan estudios futuros en este ámbito para proporcionar evidencia a los médicos. Recomendaciones basadas en ejercicios perioperatorios, nutrición y apoyo

psicológico para pacientes con cistectomía radical que se basan en criterios de valoración clínicamente significativos.

Apoyo: Christine Ibilbor es becaria iTHRIV en la Universidad de Virginia. El Programa de Becas iTHRIV cuenta con el apoyo parcial del Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Translacionales de los Institutos Nacionales de Salud bajo el marco de Números de premio UL1TR00315 y KL2TR00316. El contenido es responsabilidad exclusiva del autor y no representa necesariamente las opiniones oficiales de los Institutos Nacionales de Salud o las instituciones del autor. ■

- Palapattu GS, Haisfield-Wolfe ME, Walker JM, Brintzenhofeszc K, Trock B, Zabora J. Assessment of perioperative psychological distress in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol*. 2004;172(5):1814-1817.
- Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM. Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. *Eur Urol*. 2015;67(6):1042-1050.
- Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2525-2536.
- Porsrud A, Sherif A, Tollback A. The effects of a physical exercise programme after radical cystectomy for urinary bladder cancer. A pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2014;28(5):451-459.
- Banerjee S, Manley K, Shaw B, et al. Vigorous intensity aerobic interval exercise in bladder cancer patients prior to radical cystectomy: a feasibility randomised controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(5):1515-1523.
- Jensen BT, Laustsen S, Jensen JB, Borre M, Petersen AK. Exercise-based prehabilitation is feasible and effective in radical cystectomy pathways—secondary results from a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2016;24(8):3325-3331.
- Rammant E, Decaestecker K, Bultjck R, Sundahl N, Ost P, Pauwels NS. A systematic review of exercise and psychosocial rehabilitation interventions to improve health-related outcomes in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Clin Rehabil*. 2018;32(5):594-606.
- Minnella EM, Awasthi R, Bousquet-Dion G, Ferreira V, Austin B, Audi C. Multimodal prehabilitation to enhance functional capacity following radical cystectomy: a randomized controlled trial. *Eur Urol Focus*. 2021;7(1):132-138.
- Ali NS, Khalil HZ. Effect of psychoeducational intervention on anxiety among Egyptian bladder cancer patients. *Cancer Nurs*. 1989;12(4):236-242.
- Jensen BT, Petersen AK, Laustsen S, Borre M, Jensen JB, Soendergaard I. Multidisciplinary rehabilitation can impact on health-related quality of life outcome in radical cystectomy: secondary reported outcome of a randomized controlled trial. *J Multidiscip Healthc*. 2014;7:301-311.

PROSTATE CANCER

Reducción de los Efectos Secundarios Musculo-esqueléticos del Tratamiento por Cáncer de Próstata Metastásico Sensible a Hormonas

Craig Jones, MBChB, MRes (Dist),
FRCS (Urol)

*The Christie NHS Trust, Manchester, United Kingdom
Genito Urinary Cancer Research Group/FASTMAN,
Manchester Cancer Research Centre, United Kingdom*

Noel W. Clarke, MBBS, FRCS (Urol),
ChM

*The Christie NHS Trust, Manchester, United Kingdom
Salford Royal NHS Trust, Manchester, United Kingdom
Genito Urinary Cancer Research Group/FASTMAN,
Manchester Cancer Research Centre, United Kingdom*

Aproximadamente el 16% de los hombres con cáncer de próstata en el Reino Unido tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico,¹ siendo el hueso el sitio más común de diseminación.² La progresión de las metástasis óseas puede provocar eventos esqueléticos que incluyen fractura patológica, compresión de la médula espinal o dolor óseo significativo y la incidencia de eventos relacionados con el esqueleto es alta (44% a los 5 años).³ La terapia de privación de andrógenos (ADT), el tratamiento principal para el cáncer de próstata metastásico, conduce a la interrupción de la remodelación ósea, lo que resulta en una pérdida rápida y progresiva de densidad ósea^{4,5} que ocurre dentro de los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento.^{6,7} Junto con una mayor incidencia de osteoporosis en el momento del diagnóstico en comparación con controles de la misma edad,⁸ los hombres con cáncer de próstata localmente avanzado y metastásico que reciben ADT a largo plazo tienen un riesgo significativamente mayor de fractura.⁹ Además de los efectos sobre la salud ósea, la ADT conduce a una disminución de la masa muscular y un aumento de la grasa visceral y subcutánea, lo que contribuye al síndrome metabólico.^{10,11} Los efectos sobre la composición corporal ocurren temprano, generalmente dentro de los 3 a 12 meses posteriores al inicio de la ADT.¹² Pérdida de masa muscular, denominada sarcopenia, aumenta el riesgo de caídas y fracturas¹³, es un factor de riesgo independiente

para la supervivencia específica del cáncer, en hombres con cáncer de próstata metastásico.¹⁴

Los recientes avances en el tratamiento han dado lugar a mejoras significativas en la supervivencia con la adición de inhibidores de la señalización del receptor de andrógenos al ADT para hombres con cáncer de próstata metastásico.¹⁵⁻¹⁸ Un metaanálisis de datos de 14 ensayos clínicos aleatorios que involucraron a 17,411 pacientes demostró un mayor riesgo de ambas fracturas y caídas en hombres con cáncer de próstata tratados con la adición de un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos en comparación con su respectivo control.¹⁹

Actualmente, las guías clínicas recomiendan la protección ósea, incluidos los bifosfonatos y el activador del receptor del inhibidor del ligando kappa-B del factor nuclear denosumab, sólo para hombres con mayor riesgo de fractura determinado mediante la evaluación de la densidad ósea mediante absorciometría de rayos X de energía dual o herramientas de evaluación del riesgo de fractura que incluyen FRAX.²⁰ Ambos métodos tienen limitaciones significativas para predecir el riesgo de fractura en hombres con enfermedad ósea metastásica que reciben ADT a largo plazo.²¹ Datos recientes del ensayo STAMPEDE resaltan la alta incidencia acumulada de fracturas clínicas en hombres con enfermedad metastásica recién diagnosticada y la reducción significativa del riesgo con la adición de ácido zoledrónico, aunque con una dosis mayor que la que normalmente se usaría para la osteoporosis (4 mg tres veces por semana para 6 dosis y luego cada cuatro semanas durante 2 años frente a 5 mg una o dos veces al año). Sin embargo, los datos del ensayo CALBG 90202 no lograron mostrar una reducción significativa de los eventos relacio-

“Existe buena evidencia de que el denosumab previene la pérdida de densidad ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales en hombres con cáncer de próstata.”

nados con el esqueleto con el uso temprano de ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas.²² Existe buena evidencia de que el denosumab previene la pérdida de densidad ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales en hombres con cáncer de próstata.²³ Una consideración importante con denosumab es el riesgo de fracturas vertebrales de rebote después de la interrupción.²⁴ Los pacientes que toman ácido zoledrónico o denosumab deben someterse a controles dentales regulares debido al riesgo de osteonecrosis de la mandíbula, que es más común en dosis más altas.²⁵ Se recomienda la administración de suplementos de calcio y vitamina D a todos los pacientes que reciben ADT de por vida, junto con ejercicio regular con pesas. Sin embargo, es poco probable que estos métodos por sí solos sean suficientes.²⁶ El ensayo STAMINA, actualmente en proceso de reclutamiento en el Reino Unido, está evaluando la efectividad del ejercicio supervisado a largo plazo en hombres que reciben ADT.²⁷

La metformina también puede ayudar a mitigar los efectos secundarios nocivos de la ADT junto con posibles efectos anticancerígenos:

esto está bajo evaluación en la comparación de metformina del ensayo STAMPEDE y en su subestudio metabólico asociado, que recientemente cerró el reclutamiento.²⁸ Se han demostrado enfoques alternativos a la ADT que utilizan estrógeno transdérmico con resultados prometedores en la preservación de la densidad ósea en comparación con los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante.²⁹ Se esperan datos de estos estudios y otros.

En resumen, los pacientes con cáncer de próstata metastásico viven ahora más tiempo y, en consecuencia, tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones esqueléticas, incluidas fracturas. Los médicos deben informar a los pacientes sobre los efectos secundarios musculo-esqueléticos conocidos de la ADT. Se deben considerar agentes protectores óseos en pacientes que inician ADT a largo plazo para ayudar a limitar la pérdida de densidad ósea.

“Se han demostrado enfoques alternativos a la ADT que utilizan estrógeno transdérmico con resultados prometedores en la preservación de la densidad ósea en comparación con los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante.”

REDUCCIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS MUSCULOESQUELÉTICOS

→ Continuación de la página 12

Nuevos datos de STAMPEDE han demostrado una reducción significativa del riesgo de fracturas al agregar ácido zoledrónico al ADT. Sin embargo, se necesitan más datos para determinar la dosis y el programa óptimos de agentes de protección ósea, sopesándolos con posibles toxicidades. Centrándose en la supervivencia y no solo en la supervivencia, es importante explorar el papel de tratamientos y estrategias alternativos que pueden ayudar a mitigar las toxicidades no deseadas asociadas con la ADT a largo plazo. ■

- National Prostate Cancer Audit. National Prostate Cancer Audit: Short Report 2022. September 8, 2022. Accessed May 18, 2023. https://www.npca.org.uk/content/uploads/2022/09/NPCA_Short-report-2022_Final-08.09.22.pdf
- Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. *Prostate*. 2014;74(2):210-216.
- Parry MG, Cowling TE, Sujenthiran A, et al. Identifying skeletal-related events for prostate cancer patients in routinely collected hospital data. *Cancer Epidemiol*. 2019;63:101628.
- Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009;181(5):1998-2008.
- Clarke NW, McClure J, George NJ. The effects of orchidectomy on skeletal metabolism in metastatic prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 1993;27(4):475-483.
- Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2000;163(1):181-186.
- Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2002;167(6):2361-2367.
- Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy x-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int*. 2003;92(7):690-694.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(2):154-164.
- Smith MR, Saad F, Egerdie B, Sieber PR, Tammela TL, Ke C. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3271-3276.
- Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):377-383.
- Lee H, McGovern K, Finkelstein JS, Smith MR. Changes in bone mineral density and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma. *Cancer*. 2005;104(8):1633-1637.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
- Ikeda T, Ishihara H, Iizuka J, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(8):933-939.
- Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):443-456.
- Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-1142.
- Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336):1695-1707.
- Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-131.
- Jones C, Gray S, Brown M, Brown J, Mc Closkey E, Rai B. A0996 Fracture and fall risk in men with advanced or metastatic prostate cancer treated with novel androgen receptor signalling inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Urol*. 2023;83:S1429-S1430.
- Brown JE, Handforth C, Compston JE, et al. Guidance for the assessment and management of prostate cancer treatment-induced bone loss. A consensus position statement from an expert group. *J Bone Oncol*. 2020;25:100311.
- Dalla Volta A, Mazziotti G, Maffezzoni F, et al. Bone mineral density and FRAX score may not predict fracture risk in patients with cancer undergoing hormone deprivation therapies. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3363-3366.
- Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1143-1150.
- Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-755.
- Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190-198.
- Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamson B. Risks and benefits of bisphosphonate therapies. *J Cell Biochem*. 2016;117(1):20-28.
- Joseph JS, Lam V, Patel MI. Preventing osteoporosis in men taking androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(5):551-561.
- Reale S, Turner RR, Sutton E, et al. Embedding supervised exercise training for men on androgen deprivation therapy into standard prostate cancer care: a feasibility and acceptability study (the STAMINA trial). *Sci Rep*. 2021;11(1):12470.
- Gillessen S, Gilson C, James N, et al. Repurposing metformin as therapy for prostate cancer within the STAMPEDE trial platform. *Eur Urol*. 2016;70(6):906-908.
- Langley RE, Kynaston HG, Alhasso AA, et al. A randomised comparison evaluating changes in bone mineral density in advanced prostate cancer: luteinising hormone-releasing hormone agonists versus transdermal oestradiol. *Eur Urol*. 2016;69(6):1016-1025.

COVID-19: La pandemia del Pene y su Efecto en la Salud de los Hombres

Mahdi Bazzi, MD

Henry Ford Health System, Detroit, Michigan

Logan Hubbard, MD

Henry Ford Health System, Detroit, Michigan

Amarnath Rambhatla, MD

Henry Ford Health System, Detroit, Michigan

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se descubrió por primera vez en 2019, lo que provocó la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Para que el SARS-CoV-2 infecte una célula huésped, deben estar presentes tanto los receptores ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina 2) como los receptores TMPRSS2 (serina 2 proteasa transmembrana).¹ Tanto la ECA-2 como la TMPRSS2 se expresan en el tracto reproductivo masculino y, desde que comenzó la pandemia, esto ha dado lugar a varias pre-

guntas en torno a los efectos de la COVID-19 en la salud de los hombres. En esta revisión destacaremos los efectos de la COVID-19 en la medicina reproductiva y sexual masculina.

Los estudios que evalúan los niveles de testosterona en hombres con COVID-19 han tenido resultados mixtos; sin embargo, la testosterona tiende a ser baja después de una infección y aumenta en la fase de recuperación de la enfermedad.² El hipogonadismo es un predictor independiente para el desarrollo de COVID-19 y se asocia con peores resultados después de una infección.^{2,3} Salonia et al realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en el que destacaron que los hombres ingresados en el hospital con COVID-19 tenían 6 veces más probabilidades de tener niveles hipogonadales de testoster-

ona en comparación con una población sana emparejada.³ Además, identificaron que los hombres que tenían niveles significativamente más bajos de testosterona tenían peores resultados, como el ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la muerte. Se necesitan estudios a largo plazo para una comprensión más completa del efecto de la COVID-19 en los niveles de andrógenos en los hombres.

La mayoría de los estudios que han examinado el semen para detectar la presencia del virus SARS-CoV-2 no han identificado partículas virales dentro del líquido seminal, por lo que es poco probable que la COVID-19 se transmita sexualmente. Sin embargo, varios estudios han demostrado una disminución de la concentración de espermatozoides después de la COVID-19 a corto plazo, pero esto

mejora con el tiempo.⁴ Este efecto transitorio sobre los parámetros del semen también se observa en otras enfermedades febriles, y no está claro si el SARS-CoV-2 es directamente gonadotóxico a pesar de que algunos informes muestran daños en la arquitectura testicular.

Varios estudios han identificado una asociación con la COVID-19 y la disfunción eréctil (DE).⁵ Una revisión retrospectiva que utilizó la red de investigación TriNetx encontró que se observó que los hombres con COVID-19 tenían disfunción eréctil con un odds ratio un 20% más alto que los hombres que nunca se infectaron (OR 1.2, IC 95% 1.0041.248 $P = .04$). Además, se encontró que la disfunción eréctil era más prevalente en los hombres que tenían COVID-19 (28% frente

→ Continúa en la página 14

COVID-19: LA PANDEMIA DEL PENE Y SU EFECTO EN LA SALUD DE LOS HOMBRES

→ Continuación de la página 13

a 9,33%) y que las infecciones virales eran un predictor independiente de disfunción eréctil (OR 5,27, IC 95% 1,49-20,09).⁵ Los mecanismos por los que el SARSCoV-2 conduce a la disfunción eréctil que se han propuesto incluyen causas vasculogénicas, neurogénicas, endocrinológicas y psicógenas.

Los estudios han demostrado que el SARSCoV-2 alcanza niveles altos en el tracto genitourinario masculino. La investigación en modelos animales realizada por Madden et al mostró un aumento de la señal de tomografía por emisión de positrones (TC) en el tracto genitourinario masculino de sujetos animales en diferentes momentos después de la infección, lo que implica posibles sitios patológicos de replicación viral.⁶ La replicación por sí sola no explica completamente algunos de los cambios estructurales-fisiológicos conocidos que acompañan a la disfunción eréctil. En su nivel básico, la disfunción eréctil a menudo se deriva de una disfunción del endotelio vascular. Por lo tanto, se cree que la respuesta hiperinflamatoria inducida resultante de COVID-19 y la consiguiente liberación de citoquinas (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) precipitan la disfunción endotelial en el tejido eréctil que conduce a

la disfunción eréctil.⁷ Con la microscopía electrónica de transmisión, Kresch y sus colegas pudieron demostrar una disminución de las células progenitoras endoteliales, una disminución de la expresión de óxido nítrico sintetasa endotelial, así como partículas virales intactas en el tejido corporal recolectadas durante la colocación de prótesis mucho después de la infección inicial.⁸ A pesar del pequeño tamaño de las muestras, estos resultados sugieren una patogénesis multifacética de la disfunción eréctil relacionada con la COVID-19 y posibles explicaciones mecanicistas para los datos retrospectivos anteriores.

La pandemia también ha provocado un aumento en las ventas de medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil. Los datos sobre las ventas de inhibidores de la fosfodiesterasa-5, incluidos sildenafil, tadalafil, vardenafil y avanafil, se obtuvieron de IQVIA de 2018 a 2020. Después de los primeros 2 meses de la pandemia, la tendencia en las ventas aumentó significativamente (coeficiente de cambio de tendencia = 920,947, $P < .001$). Las ventas de estos medicamentos fueron un 67% más altas durante la pandemia en comparación con antes de que se declarara

la pandemia en los Estados Unidos (febrero de 2020), lo que representa un crecimiento sostenido.⁹ Si bien esto puede representar una culminación de los factores orgánicos antes mencionados, otras etiologías de la disfunción eréctil también pueden ser de igual importancia. No se puede exagerar la tensión psicosocial de una pandemia mundial. La reducción del contacto social y el aumento del aislamiento, el aumento del estrés y la ansiedad, e incluso el aumento del uso de la pornografía se han relacionado con la pandemia y son factores que contribuyen a la disfunción eréctil psicógena, así como a otros trastornos eyaculatorios y sexuales.¹⁰

La COVID-19 tiene un efecto directo e indirecto en la función reproductiva y sexual masculina. El SARS-CoV-2 puede afectar potencialmente los sistemas vascular, nervioso y endocrino en los hombres, lo que provoca disfunción reproductiva y sexual. Los efectos psicógenos de la pandemia han sido primordiales, y es importante evaluar el bienestar mental de los hombres que presentan estas quejas. Es evidente que la COVID-19 sigue siendo una preocupación andrológica multifactorial. La comunidad médica debe permanecer vigilante en la evaluación y el

manejo de estos pacientes y continuar proporcionando investigación de alto nivel en el área. ■

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
- Leni R, Belladelli F, Baldini S, et al. The complex interplay between serum testosterone and the clinical course of coronavirus disease 19 pandemic: a systematic review of clinical and preclinical evidence. *World J Mens Health*. 2023;41(3):466-481.
- Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: a case-control study. *Andrology*. 2021;9(4):1043-1052.
- Kloping YP, Hidayatullah F, Rahman ZA, Chung E, Hakim L. Male reproductive tract involvement and sperm parameters in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Mens Health*. 2023;41(3):538-557.
- Chu KY, Nackeeran S, Horodyski L, Masterson TA, Ramasamy R. COVID-19 infection is associated with new onset erectile dysfunction: insights from a national registry. *Sex Med*. 2022;10(1):100478-100471.
- Madden PJ, Thomas Y, Blair RV, et al. An immunoPET probe to SARS-CoV-2 reveals early infection of the male genital tract in rhesus macaques. *bioRxiv*. 2022;10.1101/2022.02.25.481974.
- Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. From inflammation to sexual dysfunctions: a journey through diabetes, obesity, and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(11):1249-1258.
- Kresch E, Achua J, Saltzman R, et al. COVID-19 endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis. *World J Mens Health*. 2021;39(3):466-469.
- Hernandez I, Gul Z, Gellad WF, Davies BJ. Marked increase in sales of erectile dysfunction medication during COVID-19. *J Gen Intern Med*. 2021;36(9):2912-2914.
- Paul GM, Nascimento BC, Afif-Abdo J, Coutinho FR, Miranda EP, Abdo CHN. The psychiatric impact of COVID-19 pandemic on sexual health. *Braz J Psychiatry*. 2021;43(1):109-109.