



Volumen 2, Número 6, Abril 2006

Resúmenes SIIC

● COMPARAN TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS PARA LA DISFUNCION ERECTIL

Nueva York, EE.UU

Al haber varias opciones farmacológicas recientes para tratar la disfunción eréctil, los médicos que prescriben los tratamientos deberían analizar los estudios publicados para descubrir posibles errores en el diseño o en la ejecución misma que alteren la validez de los resultados. De esta manera, pueden aconsejar mejor a sus pacientes sobre la droga más adecuada en cada caso.

European Urology 49(1): 30-37, Ene 2006

Autores:

Mulhall J

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Urology, Weill Medical College of Cornell University, New York Presbyterian Hospital & Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York

Título original:

Evaluating Preference Trials of Oral Phosphodiesterase 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction

Título en castellano:

Evaluación de los Ensayos de Preferencia con Inhibidores de la Fosfodiesterasa 5 por Vía Oral para la Disfunción Eréctil

Introducción

Los ensayos aleatorizados y controlados (EAC) constituyen el método electivo para evaluar la seguridad y eficacia de los tratamientos con drogas nuevas. Una revisión reciente destacó varios factores claves a considerar al momento de interpretar los datos relacionados con seguridad y eficacia sobre la disfunción eréctil (DE) en ensayos de drogas. El citrato de sildenafil es la principal droga empleada y con ella se ha acumulado una gran base de datos sobre seguridad y eficacia. De igual mecanismo de acción, 2 inhibidores nuevos de la fosfodiesterasa-5 (FDE5) –vardenafil y tadalafil– se encuentran disponibles en el mercado desde hace poco. Sin embargo, para el sildenafil se han realizado por lo menos 4 veces más ensayos clínicos que para las 2 drogas mencionadas en último término. Los médicos, investigadores y pacientes están interesados en realizar comparaciones directas entre la eficacia clínica y la seguridad de los 3 inhibidores de FDE5. La Asociación Norteamericana de Urología establece que no es válido comparar la respuesta terapéutica y la tolerancia de estos agentes sobre la base de estudios comparativos mal diseñados y cumplimentados. Además, trasladar estudios de eficacia y seguridad a estudios de preferencia de pacientes requiere tomar en cuenta los factores que pueden influir en los resultados. Para una decisión informada sobre la opción terapéutica más apropiada, los médicos requieren entender la metodología de estos estudios. La comparación clínica o los ensayos de preferencia deben establecer la validación externa e interna si los datos se emplearán en una amplia población de pacientes.

Un ensayo clínico tiene validez interna, y también importancia generalizada, cuando se minimiza la extensión del error sistemático –sesgo y confusión–. Sin embargo, aun dentro del paradigma de los EAC, diferencias sutiles en el diseño del ensayo pueden afectar mucho los resultados. El diseño, los criterios de elección, las características demográficas de la población en estudio, las medidas de los resultados y las técnicas analíticas pueden diferir entre los distintos estudios y no generar resultados si milares. Dentro de los diferentes diseños de EAC, aquellos en que los pacientes sirven

como sus propios controles son los mejores para medir sus preferencias: la ventaja es la posibilidad de exponer a los pacientes a mediciones múltiples en menor cantidad de sujetos que los requeridos en estudios paralelos. Un buen diseño para un estudio de preferencia conlleva agrupar a los pacientes en forma aleatoria para recibir las drogas en diferentes secuencias (ABC, CAB, BAC, etc.) a fin de prevenir sesgos.

Un efecto periódico o un período de adaptación al tratamiento aparecen cuando se observan síntomas en desarrollo, independientemente del orden de las drogas, de modo tal que los resultados de los períodos terapéuticos tardíos en parte dependen de los resultados de los períodos precoces. Los inhibidores de la FDE5 pueden ser susceptibles a efectos periódicos. La probabilidad de éxito en las relaciones sexuales con sildenafil aumenta con el incremento del número de intentos, hasta aproximadamente 8. Entre 54% y 58% de los hombres que no tienen éxito inicial pueden tenerlo después de reeducación y asesoramiento psicológico. Los efectos periódicos pueden relacionarse con ensayos de evaluación de preferencia con inhibidores de FDE5, dado que muchos períodos de tratamiento dentro de los EAC duran entre 8 y 12 semanas. La duración de los períodos terapéuticos diferentes puede asignar preferencia de manera falsa. Así, un autor incluyó en su estudio a hombres con DE que utilizaban sildenafil y concluyó que la mayoría prefería tadalafilo después de 9 semanas de tratamiento, aunque el sildenafil fue suministrado sólo durante 3 semanas.

Los efectos periódicos también pueden observarse en pruebas cruzadas a simple ciego de inhibidores de no FDE5 para el tratamiento de la DE. Uno de los primeros ensayos de preferencia fue abierto y evaluaba la preferencia por el sildenafil en hombres tratados con éxito mediante inyección en cuerpos cavernosos por más de 6 meses. Realizar un estudio a doble ciego no sería posible en este caso, porque seguramente los pacientes habrían preferido el procedimiento menos invasivo: la terapéutica por boca. El efecto remanente tiene su origen en un tratamiento precedente y, por lo tanto, depende del orden: el efecto del primer tratamiento empleado puede dejar un remanente sobre el que le sigue, lo que origina que el segundo parezca más efectivo que el primero.

Estos efectos pueden influir en forma significativa sobre la interpretación de los datos de los ensayos cruzados de drogas en los que se utiliza una sola secuencia, lo cual puede causar que las ulteriores parezcan más efectivas que las que les preceden.

Este tipo de sesgo puede ser verdadero en especial para los inhibidores de FDE5 orales, debido a que por su similar mecanismo de acción, los pacientes se sienten progresivamente más cómodos con su empleo. Las percepciones preconcebidas sobre estudios individuales de fármacos pueden agregar sesgos luego en la preferencia; sin embargo, las preferencias terapéuticas pueden incrementarse por el aumento de la confianza y el éxito de sildenafil y vardenafil en períodos precoces de tratamiento.

De acuerdo con un estudio, es posible demostrar que el orden de una secuencia de fármacos puede introducir un sesgo conocido y previsible, que incluye efectos remanentes y que pueden afectar en forma significativa los resultados. Además, el tiempo asignado para cada fármaco, la cantidad de droga, la dosis y las instrucciones que acompañan a cada droga también pueden influenciar los resultados. Como ya se ha mencionado, existe un estudio comparativo en que los pacientes recibieron sildenafil y tadalafilo por períodos distintos y que prefirieron el que se indicó por un tiempo más prolongado. En otro ensayo de preferencia a los pacientes se les prescribió el doble de cantidad de tabletas de tadalafilo que de sildenafil o vardenafil, recibieron información verbal y escrita sobre el comienzo y la duración de la acción y la duración de cada tratamiento y se les proveyó de la secuencia de una sola droga. Se instruyó a los pacientes para que finalicen las 4 dosis de sildenafil primero (no más de 1 por día), luego las 4 dosis de vardenafil (no más de 1 por día) y que terminaran la secuencia terapéutica con las 8 dosis provistas de tadalafilo (no más de 1 por día). En este estudio en particular, la preferencia por el tadalafilo pudo haber sido predeterminada por los investigadores. El orden secuencial, la mayor exposición al tadalafilo (el doble de píldoras) y la información sobre duración del efecto quizá presesgaron a los pacientes hacia la última droga ensayada. Es interesante que de los pacientes *naïve* (vírgenes de tratamiento) que respondieron a la droga, la preferencia por cada una de ellas fue aproximadamente la misma.

En otras 2 comunicaciones, multicéntricas, cruzadas, a doble ciego y aleatorizadas, la preferencia de los pacientes fue determinada después de la máxima dosis de tadalafilo *versus* la mitad de la dosis máxima de sildenafil. La dosis máxima de tadalafilo fue preferida a la mitad de la máxima de sildenafil en la siguiente relación: 73% a 66% respectivamente, lo que se debe quizá en buena parte a la eficacia aumentada con la dosis máxima. Ello se apoya en los resultados de un análisis

conjunto de dos is flexible, controlado con placebo y a doble ciego de sildenafil. En este análisis, los hombres con DE prefirieron la mayor eficacia de la dosis máxima de la droga. Además, cuando los pacientes con DE que habían recibido sildenafil (25, 50 o 100 mg) fueron cruzados con tadalafilo (20 mg), quienes tomaron las dosis más altas de cada droga expresaron preferencia por sildenafil. Del mismo modo, cuando se compararon las preferencias por la dosis máxima o la mitad de la máxima para las 3 drogas inhibitoras de FDE5, la mayoría de los hombres prefirió sildenafil (58%) contra 27% para vardenafil y 15% para tadalafilo.

El diseño y la ejecución adecuados de un ensayo a doble ciego, cruzado y aleatorizado es la única manera de medir en forma confiable la preferencia de los pacientes, reducir el sesgo y convertir, de esa manera, cualquier estudio en un ensayo cruzado multisecuencial con resultados más vinculantes. A cada droga se le debe asignar igual cantidad de tiempo y dosificación equivalente. También es necesario dejar pasar suficiente tiempo entre drogas, para permitir la extinción del efecto de una antes de la siguiente y evitar acciones remanentes.

Un resultado relativamente simple como es la preferencia puede definirse de manera variada, lo cual hace difícil comparar resultados de preferencia entre estudios diferentes. Algunos utilizaron la pregunta "¿cuál de los tratamientos prefiere?", o bien "¿mejoran sus erecciones con el tratamiento que recibe?". Otros estudios emplean un cuestionario con muchas preguntas, referidas al tiempo de comienzo, la duración del efecto, la dureza y los efectos secundarios. En este caso, la preferencia se define de 2 maneras: por ciertos atributos terapéuticos y la comparación de un tratamiento con otro. En una experiencia publicada no se observó una elección clara entre drogas cuando se preguntó por la facilidad de lograr erección, la duración o la dureza pero, no obstante, el 60% de los hombres prefirió sildenafil por sus menores efectos secundarios adversos.

Cuando las drogas se clasificaron en relación con la edad de los pacientes, la etiología de la disfunción y la gravedad de la enfermedad, los hombres jóvenes con disfunción leve de origen psicogénico prefirieron tadalafilo, mientras los hombres mayores con disfunción moderada a severa de origen orgánico prefirieron sildenafil o vardenafil, por su eficacia y menores reacciones adversas. Así, una sola pregunta no siempre es capaz de dilucidar diferencias sutiles entre pacientes.

Otro estudio realizado en 694 hombres reveló que 39% prefirió el tratamiento confiable, 26% el tolerable y seguro y sólo 8% el que ofrecía larga duración o comienzo rápido.

En todos los ensayos clínicos, los investigadores intentan seleccionar los pacientes representativos de la población en estudio. En los destinados a DE, los criterios de exclusión incluyen hipogonadismo, hipertensión arterial no controlada, diabetes, enfermedad de Peyronie, trastornos psiquiátricos, enfermedad cardiovascular no compensada o cualquier afección en la que se desaconseje la actividad sexual. Como estos criterios se aplican antes de la aleatorización de los sujetos incorporados, la elección no afecta la validez interna del ensayo. Sin embargo, si se quiere establecer la validez externa para comparar ensayos diferentes, los criterios de elección deben describirse con suficientes detalles para definir en forma adecuada la población de pacientes. Algunos criterios de elección se han establecido para aumentar la probabilidad de obtener resultados favorables, lo cual puede alterar significativamente la preferencia informada por los pacientes. Por ejemplo, el caso de los investigadores que para comparar el sildenafil con las drogas nuevas incluyeron pacientes tratados previamente de manera exitosa con sildenafil, pero excluyeron aquellos que no respondieron o que experimentaron efectos adversos indeseables por la droga. Estos estudios sobreestimaron los efectos beneficiosos de una droga y subestimaron los secundarios, lo cual ofrece resultados distintos de los que pueden observarse en una población más amplia y no seleccionada.

De igual modo, para que las conclusiones de un trabajo sean confiables, el análisis de los datos debe ser la consecuencia de un procesamiento estadístico adecuado para evitar sesgos.

Conclusiones

La incorporación de inhibidores de FDE5 de fácil empleo y administración por boca ha revolucionado el tratamiento de la DE. Los pacientes cuentan con muchas más opciones y la terapéutica puede adecuarse mejor a las actitudes del paciente y de su pareja frente al sexo. Además, la toma de conciencia sobre la posible relación entre DE y enfermedad vascular subyacente estimuló el intercambio de ideas entre médicos y pacientes sobre la salud cardiovascular. En este contexto, por la disponibilidad de varios agentes terapéuticos, es importante discutir los resultados de los estudios sobre preferencias para que, junto con las características de cada individuo y su pareja, el médico pueda ofrecer los elementos para poder optar por el mejor tratamiento.

En estos estudios, concluyen los autores, debe demostrarse la validez interna y externa, sobre todo cuando es necesario comparar series diferentes.

Autoevaluación de Lectura

¿De qué manera se recogen los datos en los estudios de preferencia sobre drogas para la disfunción eréctil?

- A. Mediante espermogramas seriados.
- B. Mediante prueba de tumescencia peneana nocturna.
- C. Mediante un cuestionario específico.
- D. Mediante dosaje de andrógenos en suero.

Respuesta Correcta

● RESULTADOS ALENTADORES DE UNA TECNICA SENCILLA PARA FISTULAS URETROCUTANEAS

El Cairo, Egipto

Para el cierre de las fistulas uretrocutáneas secundarias a reparación de hipospadias, el autor moviliza la piel alrededor del orificio, reseca el borde fistuloso, aproxima los bordes uretrales y cubre esa sutura con un plano de la fascia de dartos.

Indian Journal of Plastic Surgery 38(2):114-118, Dic 2005

Autores:

Awad M

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Plastic Surgery, Zagazig University Hospitals

Título original:

A Simple Novel Technique (PUIT) for Closure of Urethrocutaneous Fistula after Hypospadias Repair: Preliminary Results

Título en castellano:

Una Simple y Novedosa Técnica (PUIT) para el Cierre de Fistulas Uretrocutáneas Secundarias a Reparación de Hipospadias: Resultados Preliminares

Introducción

A pesar de que el cierre simple de una fistula es fácil y no requiere mucho tiempo suele originar recurrencias cuando se emplean colgajos de piel. Los colgajos rotatorios o por deslizamiento son los métodos óptimos para reparar fistulas consecutivas a hipospadias, particularmente para las que son amplias y coronales. Sin embargo, son numerosas las recurrencias y para resolverlas se requieren cirujanos muy entrenados en disecciones suprapúbicas, en particular cuando las fistulas son múltiples.

El efecto de los materiales de sutura sobre las complicaciones de la uretroplastia es motivo de debate, porque aquellos con absorción diferida pueden reducir la incidencia de fistulas al asegurar una aproximación prolongada de los bordes neouretrales, pero también aumentar el riesgo de estenosis debidas a reacciones tisurales durante la absorción de la sutura. El objetivo de este estudio fue llevar a cabo una técnica quirúrgica sencilla para cerrar la fistula cualquiera sea su tamaño y ubicación.

Material y métodos

En el período que media entre 2001 y 2004 ingresaron al departamento quirúrgico donde actúa el autor 32 pacientes con fístulas urterocutáneas que fueron reparadas con anestesia local en adultos y general en niños. Las edades variaron entre 2 y 18 años con una media de 5.

El autor disecciona el borde de piel 5 mm todo alrededor de la fístula uretral y a continuación recorta el borde fistuloso luego de insertar un catéter. Más tarde incide la pared uretral 2 mm por arriba y otros 2 hacia abajo. Después de completada la incisión, coloca un catéter y cierra el borde en 2 planos con suturas de vicril 6/0. El primer plano es el borde uretral y el segundo, la fascia de dartos.

Resultados

Todos los pacientes con hipospadias primario ($n = 26$) o fístulas recurrentes ($n = 6$) se operaron con la técnica descrita, 6 a 13 meses después de la reparación del hipospadias. El autor notó que muchas hipospadias eran coronales (en la unión entre la uretra y la neouretra). Casi todas las fístulas se desarrollaron entre 3 y 5 días después de la remoción del *stent*.

La edad promedio de los pacientes fue de 5 años. El tamaño fistular varió entre 2 y 7 mm. El éxito de la reparación fue de 92.3% en fístulas amplias y de 94.4% en las pequeñas, sin diferencias significativas entre los 2 tipos. Hubo 3 estrecheces posoperatorias. Se lograron reparaciones exitosas en 29 pacientes (90.6%). Los otros 3 tenían heridas infectadas con fístulas recurrentes, 2 de ellas en la unión entre la uretra y la neouretra y la tercera en un sitio más distal. Se llevaron a cabo dilataciones posoperatorias 2 veces por semana durante 3 semanas para tratar la estrictura y cerrar la fístula, excepto en un paciente, el cual requirió otra sesión después de 6 meses. El seguimiento posoperatorio fue de 4 a 8 meses.

Discusión

La formación de fístulas es la complicación más común después de la reparación de hipospadias. Su tratamiento quirúrgico es un desafío para el cirujano tratante, varios son los procedimientos descritos, y a cada uno de ellos se le atribuyen buenos resultados. Con técnicas quirúrgicas refinadas, buenos materiales de sutura y curaciones especiales, los resultados mejoraron en forma significativa. El estrechamiento distal y la infección constituyen los factores que afectan los resultados. Para evitar las fístulas, otros autores recomendaron el uso de colgajos confeccionados con dartos escrotal, así como un largo colgajo vascularizado para envolver la neouretra después de la operación para prevenir fístula uretrocutánea. Algunos autores asignan los resultados al material de sutura, a la técnica apropiada, a las maniobras meticulosas y a la experiencia del cirujano. También se sugirió que los materiales de sutura no afectan el grado de complicaciones de los procedimientos uretroplásticos con colgajos y que se podría lograr hacer descender la incidencia de fístulas mediante suturas subdérmicas de monofilamento.

Se han empleado varios procedimientos para cerrar fístulas, que incluyen desde cierres simples hasta operaciones complejas, y que dependen del tamaño y la ubicación. El cierre simple es técnicamente sencillo pero sus resultados son menos satisfactorios.

En el estudio presente, la mayoría de las fístulas se produjo en la unión entre la uretra y la neouretra, y su autor practica la síntesis con sutura continua de vicril 6/0 monofilamento con buen resultado.

En relación con el momento adecuado para el cierre fistuloso, el autor prefiere hacerlo después de 6 meses para permitir que se produzcan la induración y la cicatrización. También quiso observar si algunas fístulas podrían cerrarse espontáneamente en respuesta a las dilataciones repetidas, dado que la fistulización puede depender de la estenosis distal.

La técnica quirúrgica aquí descrita, tanto para fístulas pequeñas como de gran tamaño, es un procedimiento que su autor considera simple. La incisión uretral posterior a través de la línea media permite el cierre sin tensión. Dado que la sutura a tensión es la causa de fracaso después del cierre, el autor considera evitarla al acceder por la línea media y por el agregado de cobertura del plano precedente mediante un colgajo vascularizado de dartos con el objeto de promover la cicatrización y la creación de una barrera entre las suturas de piel y de la fístula. En esta serie, el grado de éxito fue de 94.4% para fístulas pequeñas y de 85.7% para las de mayor tamaño. Otros autores, que emplean colgajos cutáneos dobles o colgajos pediculizados de piel del escroto, tuvieron 87.5% de éxitos para pequeñas fístulas y 86.84% para las más grandes. Se ha descrito la desepitelización, o los colgajos por deslizamiento de piel a pleno espesor para cubrir la fístula, así como otras técnicas más complejas, entre ellas injertos de mucosa bucal, microcirugía e

implantación de *stents*. Otro aspecto que destaca el autor, en acuerdo con otros a quienes menciona, es la conveniencia de cateterizar a los pacientes. Además menciona que el éxito de la operación no depende de la edad, la ubicación de la fístula o el tipo de hipospadias que hay a padecido el paciente.

Conclusiones

La incisión uretral posterior puede resolver el problema de la fístula por hipospadias, ya sea primaria o recurrente, pequeña o grande, distal, coronal o proximal, con una alta proporción de éxitos y resultados promisorios.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué sutura se puede utilizar para prevenir el fracaso del cierre de fístulas uretrocutáneas secundarias a correcciones de hipospadias?

- A. 1 plano total de hilo de politetrafluoroetileno expandido (goretex).**
- B. 2 planos de catgut cromado calibre 2/0.**
- C. 1plano extramucoso de ácido poliglicólico (vicril o dextron) calibre 3/0.**
- D. 2 planos de ácido poliglicólico (dextron o vicril) calibre 6/0.**

Respuesta Correcta

DISCUSIONES RESPECTO DEL UMBRAL DE ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO PARA DEFINIR ANORMALIDAD

White River Junction, EE.UU.

La reducción del umbral de antígeno prostático específico a 2.5 ng/ml duplicaría la cantidad de hombres con valores considerados anormales, aunque esto podría no tener correlación con el número de ellos que presentará enfermedad clínicamente grave.

Journal of the National Cancer Institute 97(15):1132-1137, Ago 2005

Autores:

Welch H

Institución/es participante/s en la investigación:

VA Outcomes Group, Department of Veterans Affairs Medical Center

Título original:

Prostate-Specific Antigen Levels in the United States: Implications of Various Definitions for Abnormal

Título en castellano:

Niveles de Antígeno Prostático Específico en los EE.UU.: Consecuencias de Varias Definiciones de Valor Anormal

Introducción

En varios estudios se ha demostrado que un número considerable de hombres muestran cambios microscópicos asociados con cáncer de próstata a pesar de presentar un nivel de antígeno prostático específico (PSA [*prostate-specific antigen*]) inferior al umbral estándar empleado para definir anormalidad (4 ng/ml). Esto ha conducido a algunos médicos a sugerir un umbral de PSA inferior (2.5 ng/ml), lo cual significará, inevitablemente, que un mayor número de hombres serán considerados con niveles anó malos, con la consiguiente realización de biopsia prostática y eventual tratamiento por cáncer de próstata.

Un problema respecto del cáncer de próstata es la enfermedad sin significación clínica o seudoenfermedad, como también se la denomina. Por ello, a ciertos profesionales les preocupa que un menor umbral de PSA resulte en un sobrediagnóstico, por lo que pi den cautela respecto del

diagnóstico de cáncer de próstata en hombres con un nivel de PSA < 4 ng/ml. Para examinar esta cuestión, los autores estudiaron el efecto de emplear un umbral inferior de PSA sobre la definición de valor anormal. Emplearon datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2001-2002 sobre la distribución de niveles de PSA en hombres norteamericanos para investigar cuántos de ellos tendrían niveles anormales del marcador en caso de que se modificara el umbral. Para ubicar estos números en perspectiva intentaron estimar el peso real de la enfermedad clínicamente grave, para lo que utilizaron el riesgo de muerte por cáncer de próstata.

Métodos

Los datos del NHANES 2001-2002 se basan en una muestra nacionalmente representativa seleccionada al azar de 11 000 individuos de todas las edades. Este fue el primer NHANES que incluyó la prueba de PSA en hombres > 40 años como parte del examen médico. Fueron excluidos los hombres con antecedente de cáncer de próstata o con alguna condición que pudiera alterar el nivel de PSA, como biopsia prostática o citoscopia en el mes precedente, examen rectal en la semana previa o inflamación o infección de la próstata. Finalmente, la muestra definitiva incluyó 1 308 sujetos.

Los datos sobre el riesgo de muerte por cáncer de próstata en hombres norteamericanos fueron obtenidos mediante el empleo del *software* DevScan 5.2 del *National Cancer Institute* (NCI), que permite calcular el riesgo de padecer o morir por un cáncer específico en un período dado en función de la edad. Estas probabilidades se basan en la información de incidencia de cáncer proveniente del programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) del NCI, datos de mortalidad del *National Center for Health Statistics* y estimaciones poblacionales del *Bureau of the Census* de los EE.UU.

Los autores eligieron un lapso de 10 años para examinar el riesgo de morir por cáncer de próstata, debido a que es un intervalo intermedio durante el cual la evaluación anual podría afectar el diagnóstico clínico y la mortalidad. Se obtuvo el riesgo de muerte a 10 años debida a cáncer de próstata en hombres a cada edad y luego se promediaron estos riesgos a 10 años dentro de cada década de edad.

Debido a que la mortalidad por cáncer de próstata ha disminuido desde la introducción del tamizaje con PSA, es posible que parte de esta declinación se deba a la pesquisa en sí. En tal caso, el riesgo a 10 años basado en los datos actuales de mortalidad podría subestimar los riesgos esperados a 10 años en ausencia del tamizaje. Para evitar este problema, los autores emplearon datos de mortalidad por cáncer de próstata de 1984 a 1986 (antes de la introducción de la pesquisa con PSA). Además, debido a que los datos de riesgo se basan en la población total de los EE.UU., una pequeña fracción de la cual ya presenta evidencia clínica de cáncer de próstata, esta información puede exagerar el riesgo de muerte en la población evaluada en este estudio.

Los autores estudiaron los resultados para 5 grupos de edades: 40 a 49 años, 50 a 59 años, 60 a 69 años, 70 a 79 años y > 80 años. Para cada grupo, primero calcularon el número y la proporción de hombres cuyo PSA excedía los siguientes valores umbrales: 2.5 ng/ml, 4 ng/ml, 6 ng/ml, 8 ng/ml y 10 ng/ml. Luego compararon el número de sujetos con PSA mayor de cada uno de estos valores umbrales con el número de hombres con riesgo de morir por cáncer de próstata en los 10 años posteriores sin la realización de la prueba de PSA.

Resultados

En los hombres habitualmente considerados en edad de pesquisa (entre los 40 y 69 años), aproximadamente 1.5 millones tendrían un nivel de PSA > 4 ng/ml. La reducción del umbral a 2.5 ng/ml calificaría a un adicional de 1.8 millones de hombres con resultado anómalo. En los individuos > 70 años, las cifras correspondientes son cercanas a 1.5 millones y 1.2 millones. Entre los sujetos de 50 a 59 años se calcula que cerca de 35 000 morirán por cáncer de próstata en los siguientes 10 años. Este número contrasta marcadamente con los 1.5 millones de hombres entre los 50 y 59 años que serían considerados con valores anormales al emplear el umbral de PSA de 2.5 ng/ml. Para cada grupo de edades, aun con el umbral más elevado de PSA (10 ng/ml), son más los hombres que registran valores anómalos que aquellos que se considera morirán por cáncer de próstata en los 10 años siguientes. Para dar un ejemplo, en los hombres de 50 a 59 años, 10.7% presenta un valor de PSA > 2.5 ng/ml, 5.3% tiene un PSA > 4 ng/ml, y 1.6% > 10 ng/ml. Para ubicar estas proporciones en contexto, sólo se espera que 0.3% de los hombres entre 50 y 59 años mueran por cáncer de próstata en los 10 años siguientes.

Respecto de los sujetos entre 60 y 69 años, 17% tienen un nivel de PSA > 2.5 ng/ml, 5.7% > 4 ng/ml, y 1.7% > 10 ng/ml. Sin embargo, sólo 0.9% de los hombres de esta edad morirán por cáncer de próstata en los próximos 10 años.

Casi la mitad de los sujetos > 70 años presentan un nivel de PSA > 2.5 ng/ml. Aun así, en este grupo de edad el riesgo de muerte por cáncer prostático a 10 años es inferior a 3%.

Discusión

La prueba de PSA comprende la determinación de un marcador inmunológico que presenta correlación con el estadio clínico en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. Este marcador permite, además, identificar la neoplasia en hombres sin diagnóstico previo de la enfermedad.

Sin embargo, el tamizaje con PSA fue adoptado en los EE.UU. antes de que existieran pruebas de su efectividad para reducir la mortalidad por cáncer de próstata. Si bien se hicieron varios ajustes para definir anormalidad –como densidad de PSA, velocidad, formas específicas para la edad, PSA libre–, el umbral de PSA (4 ng/ml) empleado en el artículo principal que recomendaba la prueba aún es el estándar. Este valor no fue determinado sobre la base de estudios aleatorizados sino arbitrariamente. Aunque aún no hay pruebas de que el tamizaje reduzca la mortalidad por cáncer de próstata, se sugiere bajar el umbral a 2.5 ng/ml simplemente porque de esta manera podrían detectarse más cánceres de próstata. Esto, sin embargo, no significa que este umbral sea superior al utilizado actualmente.

El razonamiento de aquellos que sugieren un umbral de 2.5 ng/ml se basa en que hay hombres con PSA entre 2.5 y 4 ng/ml que presentan cáncer de próstata. Por otro lado, también podría argumentarse que cualquier valor de PSA es anormal y que todos los hombres deberían ser sometidos a biopsia prostática, dado que más del 10% de los sujetos con PSA < 2.5 ng/ml presentan cáncer de próstata.

Si todos los hombres fueran evaluados con el umbral de PSA actual de 4 ng/ml, 1.5 millones de norteamericanos con edades entre 40 y 69 años serían considerados con valores anormales. La reducción del umbral a 2.5 ng/ml elevaría este número al doble o más, de tal manera que 1.8 millones de hombres adicionales con edades comprendidas entre 40 y 69 años resultarían con valores anómalos y sometidos a biopsia o a un ciclo de estudios repetidos y ansiedad durante el tiempo en que persista la incertidumbre respecto del diagnóstico de cáncer. Si a los 1.8 millones de hombres se les realizara biopsia prostática, aproximadamente 1.35 millones serían sometidos al procedimiento innecesariamente, dado que sus resultados serían considerados falsos positivos. El resto de los hombres, cerca de 450 000, serían diagnosticados con cáncer de próstata.

No se sabe si un menor umbral podría tener beneficios sobre la morbilidad y la mortalidad. Si todos estos hombres fueran sometidos a prostatectomía radical, 180 000 podrían presentar impotencia; 40 000, incontinencia moderada y 1 000, morir a causa del procedimiento. El problema reside en que aunque es fácil diagnosticar más cánceres de próstata, no es fácil establecer quién presenta uno clínicamente grave.

En el estudio anatomopatológico de la próstata de hombres de edad avanzada en quienes se desconocía el diagnóstico, los patólogos hallaron que al menos la mitad presentaban cambios microscópicos asociados con cáncer.

Los autores destacan que, dado que no hay datos de la efectividad del tamizaje, el umbral elegido no debería resultar en un número de hombres considerados con resultados anormales mayor de los que se pudieran beneficiar de la detección temprana. Por ello, en el presente trabajo consideraron el riesgo de muerte por cáncer de próstata a 10 años, un período durante el cual la determinación anual de PSA podría afectar a la mortalidad. Como resultado, hallaron que 10 veces más hombres presentaban PSA anormal al emplear el umbral de 4 ng/ml que los que se consideraba que morirían por la enfermedad en los 10 años siguientes. Los autores señalan que aumentar el umbral (por ejemplo, a 10 ng/ml) permitiría identificar un número de hombres que se aproxime más estrechamente al número en riesgo de muerte por cáncer de próstata.

Los investigadores consideran que reducir el valor de PSA a 2.5 ng/ml sería un error y concluyen que por el momento no tiene sentido adoptar un umbral que identifique un número de hombres con valores anormales que supere al número de aquellos que presentarán enfermedad clínicamente relevante.

Autoevaluación de Lectura

Señale cuál es el valor umbral de PSA empleado en la actualidad para definir normalidad:

- A. PSA < 4 ng/ml.
- B. PSA < 2.5 ng/ml.
- C. PSA < 10 ng/ml.
- D. PSA < 6.5 ng/ml.

Respuesta Correcta

● LA RADIOTERAPIA EN DOSIS ALTAS MEJORA EL PRONOSTICO DEL CANCER DE PROSTATA

Madrid, España

Las altas dosis de radioterapia conformacional 3D y la privación androgénica mejoran los resultados del tratamiento en los pacientes con cáncer de próstata.

Actas Urológicas Españolas 29(9):834-841, Oct 2005

Autores:

Zapatero A y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario de la Princesa

Título original:

Intensificación de Dosis con Radioterapia Conformacional 3D en Cáncer de Próstata. ¿Más Dosis es Mejor?

Título en castellano:

Intensificación de Dosis con Radioterapia Conformacional 3D en Cáncer de Próstata. ¿Más Dosis es Mejor?

Introducción

La radioterapia conformacional tridimensional (RTC-3D) en dosis escalonadas, así como el tratamiento hormonal combinado, mostraron ser efectivos para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata en estadios tempranos y avanzados de la enfermedad. Debido a que la dosis de radioterapia utilizada en los estudios publicados ha sido convencional, los autores del presente ensayo prospectivo se propusieron analizar, como objetivo principal, el beneficio de dosis altas de radiación sobre los marcadores bioquímicos en pacientes con cáncer de próstata y, como objetivo secundario, el impacto de la supresión androgénica en un subgrupo de pacientes de riesgo elevado.

Pacientes y métodos

Se evaluaron 360 pacientes con cáncer de próstata en estadio T1-T3b N0 M0 que fueron prospectivamente asignados a 1 de 3 posibles grupos de tratamiento, acorde con el número de factores de riesgo que presentaban (niveles de antígeno prostático específico [APE] al momento del diagnóstico, grado de Gleason y estadio T). El protocolo de tratamiento incluía RTC-3D en dosis de 66.0 a 82.6 Gy sola o asociada a supresión androgénica (SA).

Los pacientes fueron agrupados de la siguiente manera: grupo 1 (G1; n = 142), riesgo bajo, sin factores de riesgo desfavorables, quienes recibieron RTC-3D sola; grupo 2 (G2; n = 81), riesgo intermedio, con un solo factor de riesgo, recibieron SA 4 a 6 meses antes y durante la RTC-3D, y grupo 3 (G3; n = 137), pacientes con más de un factor de riesgo que recibieron SA antes, durante y los 2 años siguientes a la RTC-3D.

Los participantes presentaban una mediana de edad de 70 años y niveles de APE pretratamiento entre 2.8 y 741 ng/ml. El 59% de ellos tenía un puntaje de Gleason < 6; 25% presentaban puntaje de Gleason = 7, y 16%, entre 8 y 10. Un 22% tenía estadio T1; 40% T2, y 38% T3.

A todos los participantes admitidos para el análisis se les efectuó TAC y fueron irradiados con dosis escalonadas de entre 66.0 y 82.6 Gy con técnica de 4 o 6 campos. Según las necesidades individuales, la radioterapia involucró la glándula prostática, las vesículas seminales o ambas. En pacientes de alto riesgo también se irradiaron los ganglios pelvianos. Para el análisis de los resultados los individuos fueron categorizados en los siguientes niveles según la dosis recibida (N1, 123 pacientes que recibieron < 70.0 Gy; N2, 90 pacientes que recibieron entre 70.0 y 76 Gy, y N3, 141 pacientes que recibieron más de 76 Gy).

Se utilizó SA en 81 participantes de riesgo intermedio y en 137 pacientes de riesgo alto, consistió en la administración de un análogo de la LHRH y un antiandrógeno. La aparición de sangrado rectal o hematuria fue considerada un signo de toxicidad; su intensidad se graduó de acuerdo con una escala previamente validada.

Los pacientes fueron evaluados con tacto rectal y determinaciones de APE y testosterona en plasma. La frecuencia inicial de visitas fue cada 3 meses, luego semestral y finalmente anual. El tiempo de seguimiento fue de 12 a 138 meses.

Se fijó el criterio de supervivencia libre de fracaso bioquímico (SLFB) como objetivo principal de seguimiento, estableciéndose como tal la fecha del tercer incremento consecutivo de APE. Se analizó también la supervivencia libre de enfermedad (SLE), que consistió en fijar el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la aparición de un evento detectable clínicamente o por imágenes y el efecto de la dosis de RT sobre la SLFB. Se utilizó el método de Kaplan-Meier y los grupos se compararon con la prueba de *log-rank*.

Se determinó el valor pronóstico de diferentes variables clínicas para lo que se utilizó análisis univariado y multivariado y prueba de regresión de Cox. Todas las pruebas fueron de 2 colas y se consideraron como estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados

Ochenta y seis de los 360 pacientes estudiados presentaron fracaso bioquímico, 75% de los cuales lo exhibió antes de los 5 años. En 111 sujetos se efectuó biopsia de próstata, que resultó en persistencia del carcinoma en 27 casos, 20 de los cuales tenían fracaso bioquímico previo ($p < 0.0001$); 10 pacientes mostraban metástasis a distancia.

La SLFB global a 4 años fue de 78%; discriminada por grupos de riesgo fue de 88% (G1), 68% (G2) y 79% (G3).

El análisis de los factores pronósticos demostró que el puntaje de Gleason 8-10 se asoció con peor resultado en el control bioquímico ($p < 0.0187$).

Por otra parte, también se pudo comprobar que las dosis altas de radiación se asocian con un mejor control bioquímico; la SLFB a 4 años fue mayor en pacientes tratados con RT > 76 Gy (94%) en comparación con 82% y 65% para dosis entre 70 y 76 Gy y menores de 70 Gy, respectivamente ($p < 0.00001$), independientemente del grupo de riesgo. De la misma manera, el grupo que recibió SA presentó mayor SLFB que el que no la recibió ($p = 0.0001$) y el análisis estratificado del efecto de RTC-3D ajustado por el uso o no de SA arrojó resultados estadísticamente significativos ($p = 0.0004$).

El análisis multivariado mostró resultados similares en cuanto al beneficio de dosis altas de radiación ($p = 0.0053$), SA prolongada ($p = 0.0046$) y puntaje de Gleason ($p = 0.0111$). La prevalencia de complicaciones intestinales y urinarias fue baja y no se observaron eventos de toxicidad significativos.

Discusión

Los autores destacan los beneficios de la RTC-3D en dosis escalonadas para el tratamiento del cáncer avanzado de próstata y afirman que, en pacientes de alto riesgo, el tratamiento con SA no sustituiría las dosis altas de radiación. Apoyan sus conclusiones en los resultados obtenidos del análisis univariado y multivariado que efectuaron en este estudio.

En este sentido, el agregado de SA prolongada (2 años) a la RTC-3D en pacientes de alto riesgo proveyó un beneficio significativo en el control bioquímico independientemente de la dosis de radiación; resultados que resultan comparables con otros previamente publicados aunque al utilizar dosis menores de radiación. Así, la SA y la radioterapia en dosis altas parecen tener un efecto sinérgico el cual, según los autores, debería confirmarse mediante la implementación de otros estudios aleatorizados con mayor número de pacientes.

En este estudio también se manifiesta que la incidencia de complicaciones tardías derivadas de la radioterapia (toxicidad, sangrado rectal, complicaciones urinarias) es baja y comparable con lo ya publicado.

Los autores señalan que altas dosis de RTC-3D en pacientes con cáncer de próstata son seguras y efectivas y se asocian con baja incidencia de toxicidad.

Autoevaluación de Lectura

En el presente estudio, las dosis de radioterapia que junto con el tratamiento hormonal prolongado en pacientes con cáncer de próstata y con criterios de alto riesgo resultaron en mayor beneficio fueron:

- A. Altas.**
- B. Intermedias.**
- C. Bajas.**
- D. Variables.**

Respuesta Correcta