Volumen 60, número 4, 2024
ISSN 2542-3053
Depósito legal: DC2022001894

REVISTA VENEZOLANA DE UROLOGÍA

GRUPO LETI

VI Consenso de Enfermedades Prostáticas

REVISTA VENEZOLANA DE UROLOGÍA

COMITÉ EDITORIAL

Director-Editor: Dr. Luis Guaiquirián ✝

Fernado Giordano
Dra. Vanda López
Dr. Leonardo Borregales

Diagramación y Montaje en línea: Yraiceles Jiménez

REVISTA VENEZOLANA DE UROLOGÍA
Fundada en 1941
Órgano divulgativo de la
Sociedad Venezolana de Urología
ISSN 2542-3053
Depósito legal: DC2022001894
Volumen 60, número 1-2025

DIRECTIVA NACIONAL DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE UROLOGÍA. PERÍODO 2023-2025

Presidente:	Dr. Rafael Contreras
Vicepresidente:	Dr. Mazen El Eysami
Secretario General:	Dr. Pedro Mac Gregor
Secretario De Finanzas:	Dr. Juan Carlos Rosales
Secretario De Eventos Científicos:	Dr. Juan Carlos Galvis
Secretario De Archivo Y Biblioteca:	Dr. Luis Álvarez
Secretario De Relaciones Institucionales:	Dr. Víctor Gómez

Vocales

Dr. Rainner Guillen	*Seccional Andina*
Dr. Néstor Pinto	*Seccional Centro*
Dr. Jackson Briones	*Seccional Metropolitana*
Dr. Fredy Larez	*Seccional Oriente*
Dr. Carlos Martínez	*Seccional Occidente*

Comisión Electoral

Dr. Douglas León Natera
Dr. Mario Marín T.
Dr. Alberto Moreno

Comisión Tribunal Disciplinario

Dr. Luis Caricote
Dr. Luís Guaiquirián ✝
Dra. Carmen Martínez

Suplentes Tribunal Disciplinario

Dr. Hugo Dávila B.
Dr. Jhon Novoa

Suplentes Comisión Electoral

Dra. Nirka Marcano
Dr. Juan Carlos Luigi

DIRECCIÓN DE LA REVISTA:
Urbanización Los Palos Grandes, Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande, Piso 6,
Oficina 6-4. Chacao.Edo Miranda,
Teléfono: ++58(212) 2858077
Correo-E: revistasoveuro@gmail.com
Página: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_rvuro

EDITORIAL

La Sociedad Venezolana de Urología, en su misión de aportar, mantener, y enaltecer el alto nivel académico venezolano, se complace en presentar el VI Consenso Venezolano de Enfermedades Prostáticas. Después de 12 años vemos consolidado este documento que servirá de consulta diaria para el Urólogo, con fines de difundirlo a otras especialidades afines como Medicina Interna, Radioterapia, Oncología Médica, Sexología y Psicología.

La unificación de criterios tanto a nivel preventivo como. Durante la etapa de diagnóstico y tratamiento deriva de la Medicina Basada en Evidencia, es importante para garantizar excelentes resultados en la lucha contras estas enfermedades.

Esta publicación es producto de una amplia revisión bibliográfica, así como de interesantes discusiones académicas, por parte los médicos especialistas en las áreas de Urología, Oncología Médica, Radioterapia, los cuáles realizan su labor docente en diferentes zonas del territorio nacional.

Queremos hacer en nombre de la Junta Directiva de la SVU un reconocimiento especial al Dr. Leobardo G. Borregales C. y al Dr. Juan Carlos Luigi Sandoval, Coordinadores Generales de este proyecto y a todos y cada uno de los que colaboraron en hacerlo posible.

Debemos agradecer al Grupo LETI quienes con su participación proactiva pudieron contribuir en la realización de este importante trabajo. Gracias a la Lic. Amneris Pellicer y todo su equipo por su valiosa colaboración en plasmar este sueño.

Dr. Rafael Contreras.
Presidente de la Sociedad Venezolana de Urología

Hace aproximadamente 20 años la Sociedad Venezolana de Urología realizó junto a un muy importante grupo de destacados especialistas en el campo de la Urología, Oncología Médica y Radioterapeutas el 1er Consenso de Enfermedades Prostáticas.

Durante los últimos años nuestra especialidad ha tenido avances muy importantes en todos los ámbitos de la patología prostática; sin embargo; muy a pesar de todos los esfuerzos que se han hecho, la Hiperplasia Prostática Benigna sigue siendo la causa más frecuente de consulta en nuestros centros asistenciales.

De igual manera, el cáncer de próstata se constituye en la primera causa de muerte por cáncer en hombres mayores de 40 años en Venezuela. Es por esa razón que para la junta directiva de la Sociedad Venezolana de Urología es motivo de orgullo, después de 12 años de pausa involuntaria, presentar ante la comunidad médica nacional e internacional este VI Consenso Venezolano de Enfermedades Prostáticas, el cual hemos tenido el honor de coordinar quienes suscribimos esta breve introducción.

Queremos agradecer a la Lic. Amneris Pellicer y al Grupo LETI por el invaluable apoyo que nos han dado desde el primer momento que le planteamos la idea de realizar este Consenso. Nos sentimos agradecidos por el apoyo que siempre le han dado a nuestra Sociedad, para poder cumplir la responsabilidad de mantener los programas de Educación Médica Continua.

La realización de este VI Consenso fue una tarea ardua y compleja; sin embargo, ver como se ha desarrollado nuestra especialidad en áreas, como el manejo de mínima invasión en la Enfermedad Benigna de la Próstata, evaluar los métodos diagnósticos en el paciente con Cáncer de Próstata, así como las diferentes opciones terapéuticas desarrolladas en los últimos años, nos enseña que tenemos una especialidad en franco desarrollo y que, a pesar de las circunstancias actuales de nuestro país, seguimos a la vanguardia en nuestra especialidad.

Esperamos que disfruten de este material, dirigido a estudiantes de Medicina, Residentes de Urología y especialistas que quieran recordar algunos detalles sobre el extenso campo de las Enfermedades Prostáticas.

Dr. Leonardo G. Borregales C. / Dr. Juan Carlos Luigi S.
Coordinadores Generales del vi Consenso Venezolano de Enfermedades Prostáticas 2024.

EDITORIAL

La sociedad Venezolana de Urología, en su misión de aportar, mantener y enaltecer el alto nivel académico venezolano, se complace en presentar el consenso Venezolano de enfermedades prostáticas. Después de 12 años vemos consolidado este documento que servirá de consulta diaria del urólogo a nivel nacional y con compromiso de difundirlo a otras especialidades afines como sexología y medicina interna.

La unificación de criterios tanto a nivel preventivo como etapa de diagnóstico y tratamiento, deriva de la medicina basada en evidencia, es importante para garantizar excelentes resultados en la lucha contra estas enfermedades.

Está publicación es producto de una amplia revisión bibliográfica así como de intereses discusiones académicas por parte de los médicos especialistas en las área tales como urología, oncología, radioterapia los cuales realizan su labor docente en diferentes zonas del territorio nacional.

Queremos hacer un reconocimiento especial al Dr. Leonardo Borregales y al Dr. Juan Carlos Luigi Sandoval coordinadores general de este proyecto y a todos los que colaboraron con ellos. Debemos hacer mención especial a Laboratorio LETI quien con su participación proactiva en todas las etapas del proceso contribuyeron en el logro de este objetivo.

Gracias a la Licenciada Amneris Pellicer por su valiosa colocación para plasmar este sueño

Índice.

CAPÍTULOS **Páginas**

Epidemiología, Etiología y Fisiopatología de la Hiperplasia Prostática Benigna…… 1

Evaluación clínica y diagnóstico de la Hiperplasia Prostática Benigna …….. 9

Tratamiento Médico de la Hiperplasia Prostática Benigna ……..... 26

Tratamiento Quirúrgico de la Hiperplasia Prostática Benigna ……. 46

Epidemiología, Etiología y diagnóstico del cáncer de próstata …… 62

Epidemiología, Etiología y diagnóstico del cáncer de próstata …… 110

Tratamiento del. Cáncer de Próstata Localmente Avanzado ……. 130

Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado y Resistente a la Castración …… 144

Calidad de Vida, aspectos psicológicos, sexualidad y continencia urinaria

en el paciente con Cáncer de próstata ……. 176

Diagnóstico y Tratamiento de la Prostatitis……..... 196

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.2

CAPÍTULO 1.

Introducción, Epidemiología, Etiología y Fisiopatología de la Hiperplasia Prostática Benigna. Coordinador. Dr. Mazen El Eysami, Dr. Pedro González, Dr. Juan Carlos Galvis.

Las patologías prostáticas y los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) constituyen un problema de significativa relevancia a medida que se avanza en edad, debido a su repercusión en la calidad de vida y el desenvolvimiento social del hombre.

El agrandamiento permanente de la próstata conduce progresivamente a la presencia de (STUI); teniendo en cuenta las afecciones que se presentan en ella como la prostatitis, hiperplasia prostática y el cáncer de próstata. El estudio de las enfermedades de la glándula prostática ha avanzado, fundamentalmente, como consecuencia de su impacto clínico terapéutico, principalmente en lo relativo a la hiperplasia de la próstata y el cáncer.

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA.

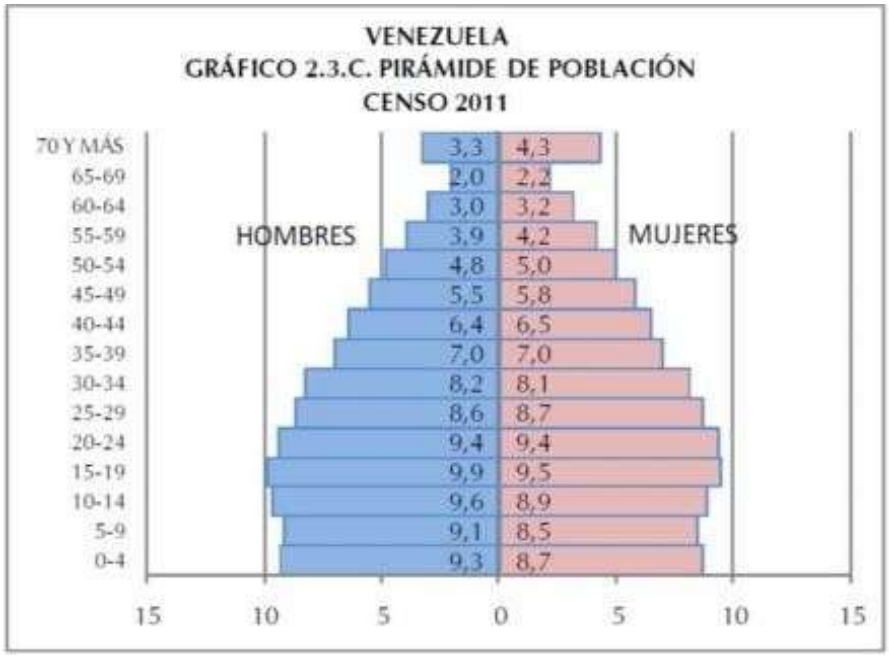
DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.

La próstata es una glándula localizada en la cavidad pélvica del hombre, detrás del pubis, delante del recto y debajo de la vejiga, y envuelve y rodea el primer segmento de la uretra. Es un órgano de naturaleza fibromuscular y glandular, su peso en la edad adulta es de 20 gramos y se mantiene estable hasta los 40 años (1). La hiperplasia prostática benigna es una patología urológica, frecuentemente diagnosticada en hombres después de los 50 años, que cursa con un aumento no maligno de la zona transicional de la próstata, condicionado por la proliferación de los componentes celulares del epitelio y del estroma, o por difusión de los mecanismos de muerte celular. Clínicamente se refiere a los síntomas del tracto urinario inferior asociados con el crecimiento benigno de la próstata que causan eventualmente obstrucción del tracto urinario inferior(2).

EPIDEMIOLOGÍA.

El impacto de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) atribuidos a la hiperplasia prostática benigna hace entender la tendencia mundial de esta enfermedad. La hiperplasia prostática benigna es una enfermedad urológica común que afecta a hombres mayores en todo el mundo; sin embargo, son escasos los datos completos sobre esta enfermedad. El estudio de la carga global de enfermedades, lesiones y factores de riesgo (GBD) 2019 estima las tendencias globales y la prevalencia de la hiperplasia prostática benigna. La carga absoluta de hiperplasia prostática benigna está aumentando a un ritmo alarmante en la mayoría de los países del mundo. A medida que la población envejece y los hombres en un índice sociodemográfico bajo tienen una mayor esperanza de vida con menor mortalidad competitiva, se puede plantear un ascenso de STUI debido a HPB. Esa tendencia epidemiológica tiene fuertes implicaciones en el manejo de la enfermedad y la disponibilidad de la Urología(3).

A pesar de no disponer de estudios de la prevalencia de hiperplasia prostática benigna en nuestro país, impresiona que se asemeja a lo reportado en la literatura internacional. En general afecta a los hombres mayores de 45 años, su prevalencia es de 50% a los 60 años y 90% a los 85 años (4). Al revisar los reportes del Instituto nacional de estadística en Venezuela (CENSO 2011), los censos de 1990, 2001 y 2011 (tabla y gráfico) podemos apreciar un aumento significativo en los grupos etarios mayores de 50 años y conocemos que la edad es un factor asociado a los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con el crecimiento de la próstata(5).



ETIOLOGÍA.

Es conocido que en el proceso de hiperplasia de la próstata participen andrógenos y estrógenos en interacciones entre el estroma y el epitelio, factores de crecimiento y neurotransmisores; de forma aislada o mediante acciones conjuntas. Por esta razón, el crecimiento de la próstata no solo ocurre por la proliferación celular sino también por la disminución de la muerte celular.

Los andrógenos son considerados con un rol permisivo en la HPB, estos tienen que estar presentes para que la enfermedad ocurra, pero no necesariamente causa directa de esta condición**.** La HPB es un proceso relacionado con la edad, con una prevalencia histológica del 10% en hombres de 30 años, 20% para 40 años, 50% en 50 y 60 años y 80 y 90% en hombres de 70 y 80 años(6).

Es conocido que la etiología de la hiperplasia prostática benigna no está suficientemente clara, si hay conocimiento de los factores de riesgo sean modificables o no, los no modificables son bien conocidos y estudiados: la edad, genética y raza(4). **La edad** juega un papel fundamental, pues está más que confirmado por múltiples estudios que el aumento del volumen prostático total (VPT) se asocia con el envejecimiento(2). Estudios de autopsias han demostrado evidencia histológica de HPB en el 8% de hombres con rango de edad 31- 40 años y más del 70% en hombres de 70 años(6).

Por ejemplo, en un estudio longitudinal realizado en Baltimore se concluyó que el VPT incrementa a un promedio de 0,6 mL por año (rango -9.9 a 62,1mL), lo que representaba un cambio anual promedio del 2.5% (7- 8). **Genética**: La HPB familiar se caracteriza por un tamaño de próstata más grande y diagnóstico a edad más temprana que la esporádica(9). Se realizó un estudio retrospectivo de casos de pacientes con HPB tratados quirúrgicamente vs sujetos control en Johns Hopkins, cuyos resultados sugieren que existe un patrón de herencia autosómico dominante. De tal manera que podría atribuirse que el hecho de que aproximadamente el 50% de los hombres sometidos a prostatectomía por HPB antes de los 60 años podría ser una forma hereditaria de la enfermedad(10). Por ejemplo, en una población china se analizaron 14 polimorfismos de un solo nucleótido asociados con cáncer de próstata, se encontró variantes genéticas en 2q31 y 5p15 asociadas con HPB agresiva(11).

Raza: Se ha estudiado que la raza tiene cierta influencia en el desarrollo de HPB. En Estados Unidos se realizó un estudio de 2.480 hombres, los resultados revelaron que los STUI eran más severos en hombres de raza negra vs hombres de raza blanca(12). El riesgo relativo por edad de HPB que requiere cirugía es similar entre hombres negros y blancos; sin embargo, los hombres negros menores de 65 años necesitan tratamiento más frecuentemente(8). Otro estudio analizó a 5.667 hombres del grupo placebo que participaron en el "*Prostate Cancer prevention Trial*", los resultados revelaron que el riesgo de HPB fue 41% más alto para hombres de raza negra e hispanos, en comparación con los hombres de raza blanca. El aumento de HPB grave fue de 68% y 59% respectivamente (13).

Hoy día se da mucha importancia a los factores de riego modificables y que cumplen un papel fundamental en la fisiopatología, prevención y manejo de la hiperplasia. El síndrome metabólico es un grupo de enfermedades médicas dentro de las cuales están la hipertensión, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, obesidad, y la resistencia a la insulina que representan factores de riesgo modificables(14). Múltiples meta análisis han reportado que los pacientes con síndrome metabólico tienen volumen total de próstata significativamente más alto con hombres que no presentan estas afecciones(15-16).

FISIOPATOLOGÍA.

La HPB ocurre cuando existe crecimiento de células epiteliales y del estroma en la zona de transición de la próstata, rodeando la uretra(1-2). Si bien, el mecanismo fisiopatológico no se encuentra totalmente definido, es de tipo multifactorial. Está claro que uno de los factores más importantes en su desarrollo son los niveles de andrógenos, específicamente la testosterona(9). La testosterona se produce en los testículos, se une al receptor de andrógeno en las células epiteliales y del estroma de la próstata. En las células estromales la testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) por medio de la enzima 5-alfa reductasa tipo 2(17). Se ha propuesto que el desarrollo de HPB es por un desequilibrio entre la proliferación y apoptosis celular mediado por DHT, donde los procesos proliferativos predominan (3). Otros factores de crecimiento estimulados por la DHT son factor de crecimiento similar a la insulina (IGFs), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento de Queratinocitos (KGF); éstos participan en la modulación de la proliferación celular en la próstata(2–17).

En el tejido prostático el receptor adrenérgico más importante es receptor alfa1A, es el encargado de mediar la contracción de músculo liso presente en la próstata (3). Se ha demostrado que la cantidad de receptores aumenta en HPB, por lo tanto, la estimulación por medio de actividad nerviosa simpática resulta en mayor resistencia en la uretra prostática y por lo tanto síntomas obstructivos al flujo de salida(17).

La inflamación también forma parte fundamental de la patogenia de la enfermedad a través de citoquinas que promueven crecimiento celular o contracción de la musculatura lisa(18). La próstata es un órgano inmunocompetente, en el cual la respuesta inmune es mediada principalmente por linfocitos T; las células T reguladoras se localizan en el estroma; las T citotóxicas se distribuyen en el área peri glandular 18). Se han identificado niveles altos de IL2,IL4,IL7,IL17, IFN gamma en tejidos con HPB . La Inflamación crónica se relaciona con una regulación positiva de la ciclooxigenasa 2 en el epitelio glandular, lo cual provoca glándulas en estado proinflamatorio que promueven proliferación de células prostáticas(2). Esta condición contribuye a la lesión tisular, se liberan citoquinas y aumenta la cantidad de factores de crecimiento, promoviendo un círculo vicioso local(18).

BIBLIOGRAFÍA:

1.- Mc AnnchJ,Lue T. Smith y Tanago, Urología general. 18 ed. México: Editorial Mc Graw Hill; 2013

2.- Sandoval Gutiérrez J Ángel E, Fonseca Andrade JE, Bautista Frausto JH, Mora Vázquez CA. Hiperplasia prostática benigna: Artículo de revisión. Cienc Lat Rev Científica Multidiscip. marzo de 2022;6(2):423-38

3.- The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. October 2022 The Lancet DOI:10.1016/S2666-7568(22)00213-6.

4.- Chughtai B, Forde JC, Thomas DDM, Laor L, Hossack T, Woo HH, et al. Benign prostatic hyperplasia. NatRevDis Primer. 5 de mayo de 2016;2(1):16031.

5.- Instituto Nacional de estadística de Venezuela, CENSO 2011.

6.- Berry SJ, Coffey DS, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132 (3):474-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6206240

7.-Li S hui, Yang Q fang, Zuo P yuan, Liu Y wei, Liao Y hua, Liu C yun. Prostate volume growth rate changes over time: Results from men 18 to 92 years old in a longitudinal community-based study. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. diciembre de 2016;36(6):796-800.

8.- Loeb S, Kettermann A, Carter HB, Ferrucci L, Metter EJ, Walsh PC. Prostate Volume Changes Over Time: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Urol. octubre de 2009;182(4):1458-62.

9.- McVary KT. Epidemiology and pathophysiology of benign prostatic hyperplasia [Internet]. Up to Date. 2023. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathophysiology-of-benign-prostatic-hyperplasia?search=hiperplasia%20prost%C3%A1tica%20benigna&source=search_result&selectedTitle=3~111&usage_type=default&display_rank=3#references

10.- Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic Susceptibility of Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol. julio de 1994;152(1):115-9.

11.- Qi J, Tian L, Chen Z, Wang L, Tao S, Gu X, et al. Genetic Variants in 2q31 and 5p15 Are Associated with Aggressive Benign Prostatic Hyperplasia in a Chinese Population: Association of *IRX4* and BPH Severity. The Prostate. Agosto de 2013;73(11):1182-90

12.-Sarma AV, Wei JT, Jacobson DJ, Dunn RL, Roberts RO, Girman CJ, et al. Comparison of lower urinary tract symptom severity and associated bother between community-dwelling black and white men: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status and the Flint Men's Health Study. Urology. junio de 2003;61(6):1086-91.

13.- Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhouser ML, Weiss N, Goodman P, et al. Race/Ethnicity, Obesity, Health Related Behaviors and the Risk of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Urol. abril de 2007;177(4):1395-400

14.- Wang YB, Yang L, Deng YQ, Yan SY, Luo LS, Chen P, et al. Causal relations hip between obesity, lifestyle factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a univariable and multivariable Mendelian randomization study. J Transl Med. 29 de octubre de 2022;20(1):495.

15.- Gacci M [1], Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, et al Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis BJU Int2015 Jan;115(1):24-31

16.-Hammarsten J. Components of the metabolic syndrome Đrisk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. Prostate Cancer ProstaticDis. 1998; 1:157-62

17.- Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, Maggi M. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. Sex Med Rev. abril de 2019;7(2):259-71.

18.- Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH): Chronic prostatic inflammation in BPH pathogenesis and progression. BJU Int. agosto de 2013;112(4):432-41.

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.3

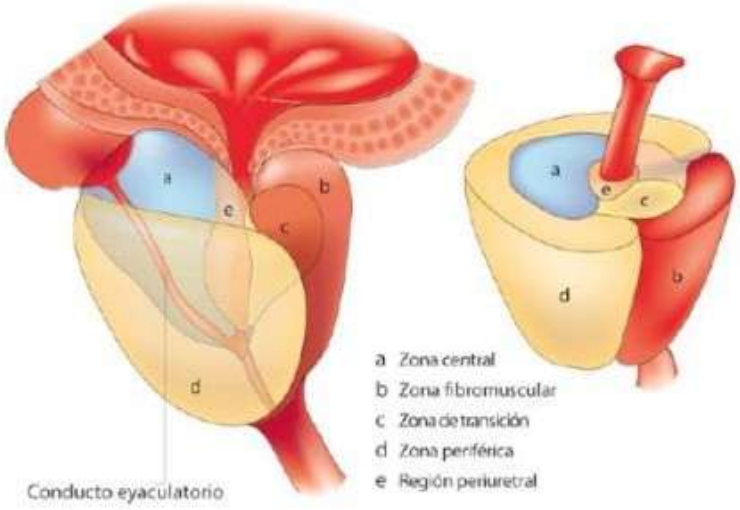
CAPÍTULO 2.

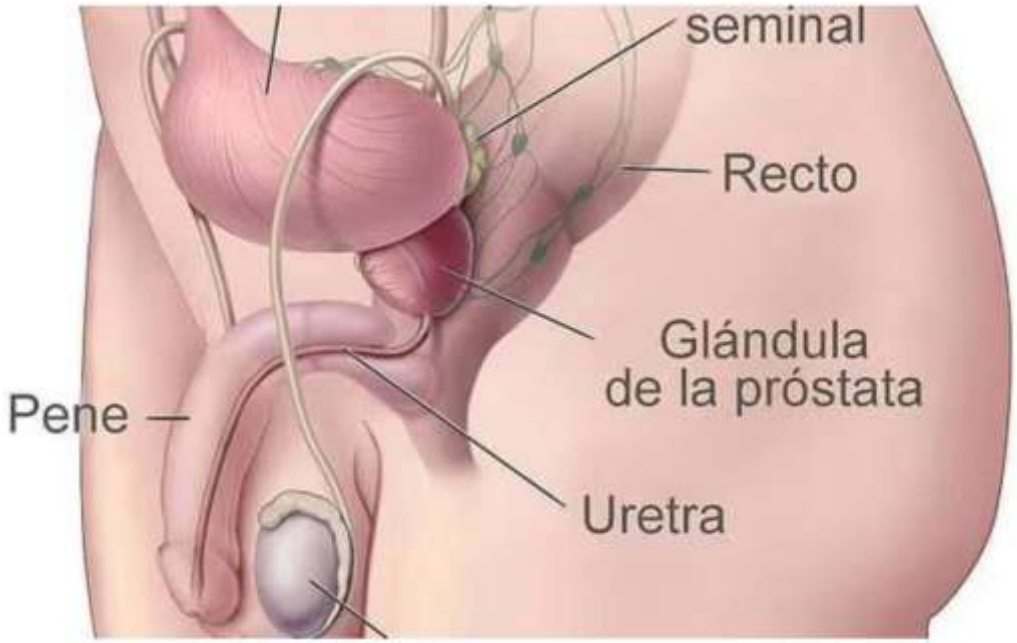
Evaluación Clínica y Diagnóstico de la Hiperplasia Prostática Benigna. Dra. Nirka Marcano, Dr. Eduardo Rodríguez. Dr. Carlos Palomino.

En la medida en que el hombre va envejeciendo, van apareciendo signos y síntomas del crecimiento histológico de la glándula prostática. La glándula prostática es un órgano impar, fibro muscular y glandular, ubicada en la pelvis, por detrás del pubis, delante del recto, e inmediatamente por debajo de la vejiga. La próstata produce parte del líquido seminal, proporcionando nutrientes y un medio adecuado para la supervivencia de los espermatozoides.

La hiperplasia prostática benigna(HPB), es el tumor benigno más frecuente del varón, producido por la proliferación de las células epiteliales y estromales, dentro de la zona de transición de la glándula prostática y que produce obstrucción del flujo de salida de la orina. Se manifiesta clínicamente por los síntomas del tracto urinario bajo (SUB) pudiendo ser en grado leve, moderado o severo; llegando a ser, muy acentuados y limitantes, modificando la calidad de vida del paciente.

La glándula prostática está constituida por cinco zonas, descritas por Mc Neal, siendo estas zonas: periférica, central, transicional, peri uretral y fibromuscular anterior.





La prevalencia de HPB aumenta con la edad, el 50% de los hombres de 51 a 60 años la padece. A los 80 años, un 90% cursan con HPB. Se ha calculado que la probabilidad de que un varón de 80 años necesite cirugía prostática es del 30%(1).

Fisiopatología de la hiperplasia prostática benigna.

Múltiples nódulos fibro adenomatosos se desarrollan en la zona peri uretral de la próstata, probablemente originados dentro de las glándulas peri uretrales más que en la próstata fibro muscular en sí (cápsula quirúrgica), que se ve desplazada periféricamente por el crecimiento progresivo de los nódulos.

A medida que la luz de la uretra prostática se estrecha y se alarga, el flujo de orina se obstruye progresivamente. El aumento de presión asociado con la micción y la distensión de la vejiga pueden progresar a hipertrofia del detrusor, trabeculación, formación de celdas y divertículos. El vaciamiento incompleto de la vejiga causa estasis y predispone a la formación de cálculos y a las infecciones. La obstrucción urinaria prolongada, aunque sea incompleta, puede causar hidronefrosis y comprometer la función renal.

Diagnóstico.

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una patología que afecta sobre todo a varones mayores de 50 años de edad. En su aparición y desarrollo, la edad es un factor determinante. Debido al envejecimiento de la población, cada día es más frecuente el crecimiento prostático, alterando sobre todo la calidad de vida. La HBP es un concepto histopatológico; su crecimiento describe un síndrome clínico que se caracteriza por: generar obstrucción a la salida de la orina, que se manifiesta clínicamente con una serie de síntomas que conocemos como´síntomas del tracto urinario inferior (STUI). Los STUI son el equivalente de las siglas en inglés LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms), que fue propuesto por Abrams para describir y clasificar distintos síntomas del tracto urinario que presentaba el varón y que podían ser producidos por diversas causas(2).

El crecimiento de la glándula prostática conlleva la aparición de los STUI, aunque estos no siempre se producen por HBP. Diversos estudios han puesto en duda la relación causal entre la próstata y la patogénesis de todos los STUI.

La causa de los STUI es multifactorial, pudiendo ser dado por (figura 1):
Figura 1 Causa más frecuente de STUI(3).

Causas Urológicas.

- Hiperplasia benigna de la próstata (HBP).
- Vejiga hiperactiva.
- Poliuria nocturna.
- Infección del tracto urinario (ITU).
- Litiasis urinaria.
- Cáncer de próstata avanzado.
- Prostatitis.
- Disfunción neurógena vesical.
- Infecciones de transmisión sexual (ITS).
- Cáncer vesical.
- Cuerpo extraño en vejiga o uretra.
- Estenosis intravesical distinta a HBP: estenosis uretral o del meato, hipertrofia primaria del cuello vesical, fimosis puntiforme.

Causas no Urológicas.

- Enfermedades sistémicas: alteración del sistema nervioso central o periférico, insuficiencia cardiaca, renal, diabetes, patología de discos intervertebrales lumbo sacros.
- Consumo de fármacos y otras sustancias: diuréticos, antagonistas del calcio, sedantes/hipnóticos, opiáceos, descongestionantes o antihistamínicos.
- Consumo de irritantes vesicales: cafeína, té, alcohol.
- Consumo excesivo de líquidos.

Como se puede observar en la figura 1, él termino prestamismo no debería utilizarse para describir los STUI en el varón(2).

Los STUI no son exclusivos del varón, y no se diferencia por sexo o raza. Por consiguiente, la alta prevalencia y la fisiopatología multifactorial subyacente de los STUI, implica una evaluación precisa, siendo crítica para ofrecer el manejo basado en evidencia. El manejo clínico de los STUI tiene como finalidad hacer el

diagnóstico diferencial y definir el perfil clínico(3).

La Sociedad Internacional de la Continencia (ICS), ante la variabilidad de los STUI, en su documento de consenso sobre terminología de los STUI los clasifica en tres grupos(4):

Los STUI de llenado son los que más alteran la calidad de vida de los pacientes, siendo la nocturia el síntoma por el que más acuden los pacientes con STUI. Aunque la nocturia per se, es un síntoma muy inespecífico y no siempre relacionado con la HBP. Es frecuente su presencia en otras patologías o debido a: edad, hábitos de consumo excesivos de líquidos o consumo de café o te por las noches, farmacológicos como diuréticos, antihipertensivos, enfermedades tales como: diabetes mellitus, HTA, trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, etc.), disminución de la capacidad vesical, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dolor crónico, etc.(6).

Hay diversas hipótesis que explican la aparición de los síntomas de llenado en los varones con HBP. Parece ser que la hipertrofia de la pared vesical secundaria al sobre esfuerzo derivado de la obstrucción lleva asociada una denervación progresiva y una inestabilidad del músculo detrusor de la vejiga. Se producen una serie de cambios a nivel de la sensibilidad de los receptores tanto muscarínicos como en los vesicales.

Otros piensan que es debido a cambios generados por el envejecimiento y consideran que son cambios inherentes fundamentalmente a la edad, por lo que se puede deducir que los síntomas de llenado no aparecen por el efecto obstructivo prostático, per se, sino que aparecen por el efecto irritativo que ejerce la HBP sobre el trígono y la base de la vejiga(7).

La aparición de los síntomas obstructivos y posmiccionales se explican por el efecto obstructivo que ejerce el aumento del tamaño prostático y el aumento del tono de la musculatura lisa sobre el tracto de salida. La manera de diagnosticar esta enfermedad está relacionada con los síntomas del tracto urinario bajo (Tabla 1).

Los STUI son subjetivos y no siempre el valor que le otorga el paciente es el más adecuado. Igualmente, el síntoma por el que acude el paciente a la

consulta en muchas ocasiones, no es el más grave ni el más fácil de solucionar(8). Brenes FJ, Pérez N, Pimienta M, Dios JM. Recomendaciones de buena práctica clínica en: Hiperplasia benigna de próstata(8).

Tabla 1. Síntomas de las vías urinarias inferiores en varones con HPB

Tipos de Sintomatología	Síntomas
Almacenamiento O Llenado.	• Polaquiuria • Nocturia • Urgencia miccional • Incontinencia
Vaciamiento.	• Dificultad y retraso en el inicio de la micción. • Esfuerzo abdominal. • Dificultad para iniciar la micción. • Micción intermitente.
Post miccionales.	• Sensación de vaciado incompleto. • Goteo post miccional.

(5)

Como parte del protocolo de evaluación de los pacientes, se debe de utilizar el índice internacional de síntomas prostáticos (Tabla 2). IPSS (*Internacional Prostate Sympton Score*) cuyo cuestionario abarca las manifestaciones de almacenamiento y vaciamiento.

Tabla 2. Clasificación de los STUIs STUI(8)

STUI de llenado	**STUI de vaciado**	**STUI post miccionales**
Urgencia	Chorro débil	Tenesmo
Sensación de vaciado incompleto	Micción en regadera	Dolor en hipogastrio
Nocturia	Chorro intermitente	
Goteo terminal		
Frecuencia	Retardo miccional	
Goteo postmiccional	Esfuerzo miccional	
Incontinencia		

Los objetivos del IPSS son:

1. Cuantificar y definir los síntomas subjetivos del paciente.

2. Puntuar la afectación en la calidad de vida.

3. Monitorizar la progresión de la enfermedad.

4. Valorar la respuesta al tratamiento.

Tabla 2 Cuestionario IPSS Índice Internacional de Síntomas Prostático.

Cuestionario IPSS	Ninguna	Menos de 1 vez cada 5 veces	Menos de la mitad de las veces	Aprox. la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar a las dos horas siguientes después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el flujo de orina es poco fuerte?	0	1	2	3	4	5
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más
7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5

Calidad de vida	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los tiene ahora?	0	1	2	3	4	5	6

Las siete preguntas tienen un valor de 0-5 puntos cada una; valoran los diferentes tipos de STUI: de llenado (preguntas 2, 4, 7) de vaciado (preguntas 3, 5, 6) y post miccionales (pregunta 1). Además, se adiciona una pregunta 8 sobre la calidad de vida relacionada con los STUI. Según el puntaje total del cuestionario se considera la repercusión de los síntomas:

- Leve de 0 a 7 puntos.
- Moderada de 8 a 19 puntos.
- Severa de 20 a 35 puntos(3).

Diagnóstico

Exploraciones, pruebas complementarias y diagnóstico diferencial.

El desarrollo de la HBP es de origen multifactorial, uno de los mecanismos mejor estudiados son los niveles de andrógenos, especialmente la testosterona.

La HPB suele manifestarse con sintomatología mixta, a veces ondulante en el tiempo, con periodos de exacerbación y de mejora.

Todas las guías de buena práctica clínica en HPB coinciden en la realización de las siguientes pruebas:

- Anamnesis detallada.
- Examen físico completo que incluya la realización del tacto rectal.
- Análisis de orina.

Anamnesis.

En la anamnesis, se deben incluir tanto los antecedentes personales como los familiares, relacionados a patología prostática, bien sea benigna u oncológica. Debemos realizar una anamnesis detallada que incluya:

1. Antecedentes familiares de patología prostática benigna u oncológicas, metabólicas, oncológicas en general y hereditarias.
2. Antecedentes personales:

a) Enfermedades Sistémicas: Neurológicas como: neuropatía periférica (diabetes), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, lesiones medulares, etc..

b) Metabólicas: Diabetes mellitus.
c) Cardiovasculares.
d) Endocrinológicas: Hipogonadismo.
e) Neumológicas: Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.

3. Intervenciones quirúrgicas pélvicas o de columna: Cirugía de vías digestivas o de vías urinarias. Cirugía de columna o craneoencefálica.

4. Tratamientos farmacológicos: Evaluar el consumo de diuréticos, antimuscarínicos, calcio antagonistas, ansiolíticos, simpaticomiméticos, antihistamínicos, antidepresivos, sedantes/benzodiacepinas u opiáceos.

5. Evaluar hábitos higiénicos-dietéticos y estilos de vida: El no consumo o el consumo excesivo de líquidos, picantes, cafeína, alcohol o tabaco. Alimentación con alto contenido en harinas, grasas, azucares (bebidas gaseosas, helados, caramelos, etc. Vida sedentaria.

6. Evaluar la esfera sexual: Líbido, calidad de las erecciones y eyaculación; así como enfermedades de transmisión sexual.

7. Sintomatología de la HPB: Está dividida en dos grandes grupos, obstructiva e irritativa, como se muestra en la tabla 1.

Pruebas diagnósticas obligatorias y recomendadas en pacientes con STUI/HBP.

Clasificación de pruebas diagnósticas HPB			
Obligatorias	Recomendadas	Opcionales	No Recomendadas
- Historia Clínica. - Examen Físico. - Tacto Rectal. - Uro análisis.	- IPSS. - Antígeno Prostático Especifico. - Función Renal. - Residuo Post miccional. - Eco Abdomina.l (con STUI moderado a grave)	- Flujometría. - Diario Miccional. - Función Sexual. (SHIM IIFE)	- Citología. - Cistoscopia. - Us Transrectal. - Urografía Endovenosa. - TAC. - RMN Trans rectal.
IPSS: Índice Internacional de Síntomas Prostático			

- Recomendadas: Cuando su uso se generaliza a todos los pacientes con STUI al existir suficiente evidencia del beneficio de su empleo.

- Opcionales: Su elección dependerá de los resultados obtenidos en las pruebas iniciales recomendadas y del profesional que la solicita.

- No recomendadas: Cuando no existe suficiente evidencia.

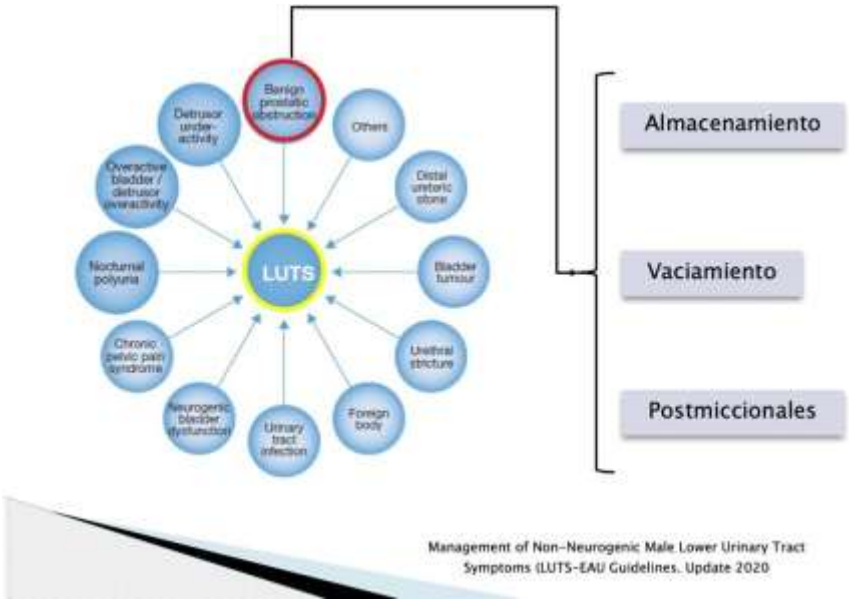
- De beneficio con uso rutinario: Se utilizará únicamente en circunstancias especiales o en ensayos clínicos.

Pruebas diagnósticas STUI/HBP y grados de recomendación según las distintas guías, documentos de consenso y recomendaciones.

Prueba	**CUA(1)**	**AUA(2)**	**EUA(6)**	**NICE(12)**	**PAS HBP(13)**	**CD/HBP (14)**
HC, Ef. y TR	Obligatoria	Obligatoria	Obligatoria	Obligatoria	Obligatoria	Obligatoria
Uroanálisis	Obligatoria	Obligatoria	Obligatoria	Obligatoria	Obligatoria	Obligatoria
IPSS	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada
Antígeno protático específico	Recomendada	Recomendada	Recomendada*	Recomendada*	Recomendada	Recomendada
Creatinina	Opcional	Opcional	Recomendada	Opcional	Recomendada	Recomendada
Uroflujometría	Opcional	Opcional	Recomenda da	No recomendada	Opcional	Opcional
Volumen posmiccional	Opcional	Opcional	Recomendada	No recomendada	Recomendada	Recomendada
Ecografía abdominal	No recomendada	Opcional	Opcional	No recomendada	Recomendada	Recomendada
Diario miccional	Recomendada	Opcional	Recomendada	Recomendada	Opcional	Opcional
Valoración de la función sexual	Opcional	-	Recomendada	-	Opcional	Opcional

*Modificada y adaptada de cita 13. CUA: Canadian Urological Association. AUA: American Urological Association. EUA: European Urological Association. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. PAS/HBP: Pautas de actuación y seguimiento en hiperplasia benigna de próstata. CD/HBP: criterios de derivación en HBP. HC, ExF y TR: historia clínica, examen físico y tacto rectal. IPSS: Índice Internacional de la Sintomatología Prostática. *: recomendada con información al paciente sobre posible detección de cáncer prostático en caso de valores elevados.*

Figura 1 Causa más frecuente de STUI.



Realizar EPF cuando se considere la cirugía en hombres con STUB molestos predominantemente de vaciamiento y Q_{max} > 10mL/s.	Débil
Realizar EPF cuando se considere la terapia invasiva en hombres con STUB molestos predominantemente de vaciamiento con un volumen urinario residual de > 300mL.	Débil
Realizar EPF cuando se considere el tratamiento invasivo en hombres > 80 años con STUB molestos predominantemente de vaciamiento.	Débil
Realizar EPF cuando se considere el tratamiento invasivo en hombres < 50 años con STUB molestos principalmente de vaciamiento.	Débil
Pruebas no invasivas para diagnóstico de obstrucción del tracto de salida vesical	
No ofrecer pruebas no invasivas como una alternativa a EPF/urodinamia para el diagnóstico de obstrucción del tracto de salida vesical en hombres.	Fuerte

Examen Físico.

La exploración del paciente con STUI debe ser lo más completa posible, especialmente enfocada a identificar signos de patología nefro-urológica. Por esa razón, además de una exploración general, se debe explorar toda el área abdominal:

- Pélvico- genital: A fin de descartar patología renal o ureteral, presencia de globo vesical o masas pélvicas, patologías testiculares o del epidídimo (epididimitis, Hidrocele, varicocele y masas induradas).
- Valoración del meato uretral: A fin de descubrir posibles obstrucciones al flujo (estenosis, hipospadias) o la presencia de algún tipo de supuración del glande, fimosis y la presencia de cáncer de pene.

En la valoración inicial de todos los varones con STUI debe realizarse un tacto rectal (TR). Mediante el TR se valorará:

1. La mucosa rectal.
2. El tono del esfínter anal.
3. La sensibilidad a la palpación de la próstata, tamaño y consistencia, los límites y la movilidad.

Al realizar el tacto rectal y en varones con sospecha de neuropatía/vejiga neurógenica, podemos comprobar la integridad neurológica de la metámera S2-4. Mediante la valoración del reflejo bulbo-cavernoso (al pellizcar el glande, se contrae el esfínter anal). Este reflejo estará alterado en pacientes con neuropatía sobre todo diabética, la cual puede generar atonía vesical.

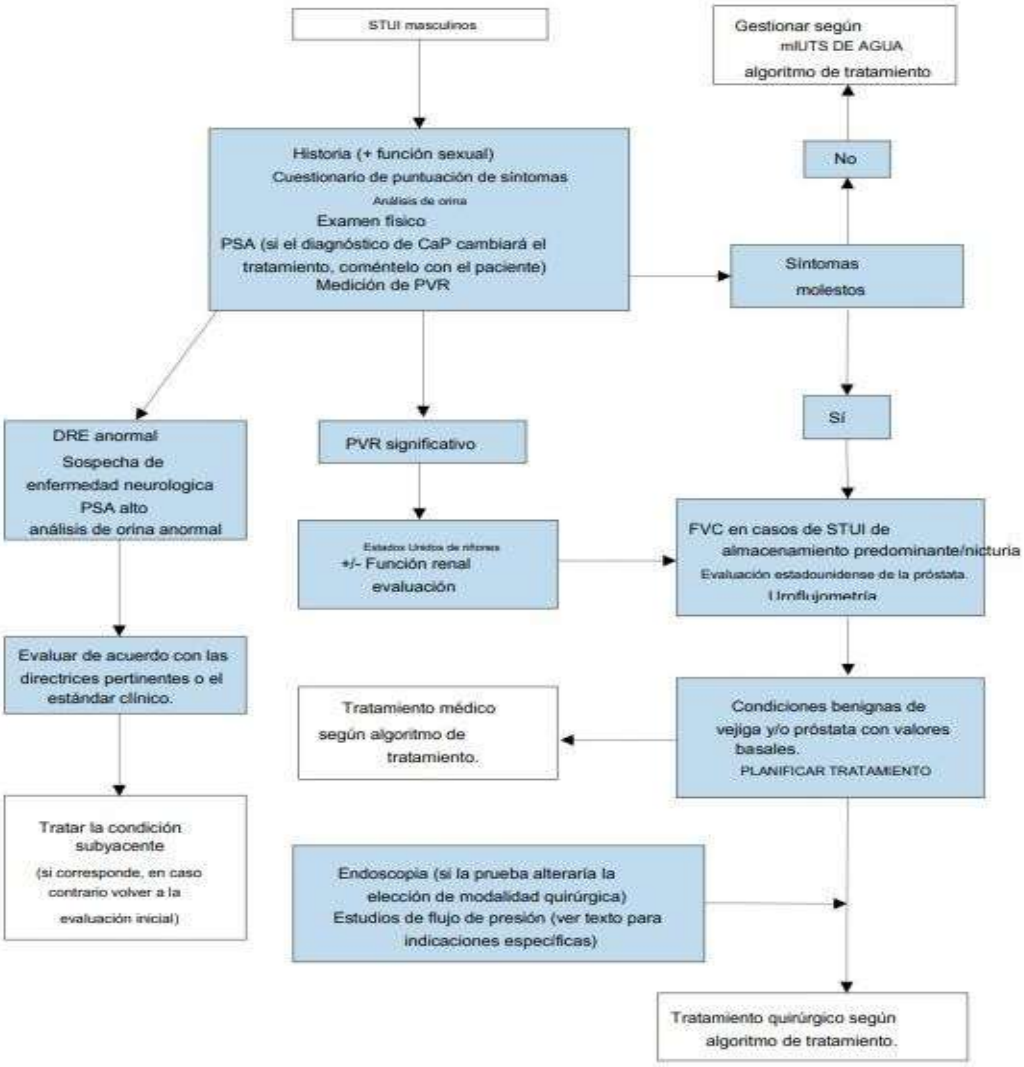
La próstata normal tiene un tamaño de unos 15-20 CC. Paulatinamente con la edad, y a partir de los 30 años, se presenta un crecimiento histológico progresivo. El TR sobrestima el volumen en las próstatas pequeñas y subestima el volumen en próstatas grandes.

El tacto rectal posee una sensibilidad del 50% y una especificidad del 80%. Un tacto rectal normal no descarta la presencia de un cáncer de próstata. En las fases Iniciales solo se detecta un 10%. Con el tacto rectal se detectan tumores a partir de un estadio T2. El valor predictivo del tacto rectal para diagnosticar un cáncer de próstata es del 26-34%.

PSA (Antígeno Prostático Específico).

El PSA es un marcador específico de tejido prostático, no de cáncer. Tiene una baja especificidad, ya que se encuentra elevado en pacientes que presentan otras patologías prostáticas, como la HBP o prostatitis, y puede ser normal en pacientes con carcinoma prostático. Existe relación significativa entre el PSA y el volumen prostático.

Figura 2: Algoritmo de evaluación de STUI en hombres de 40 años o más
Se recomienda encarecidamente a los lectores que lean el texto completo que destaca en detalle la posición actual de cada prueba.



DRE = examen digital-rectal; FVC = gráfico de volumen de frecuencia; STUI = síntomas del tracto urinario inferior; CaP = cáncer de próstata; PSA = antígeno prostático específico; PVR = residual posmiccional; Ecografía = ecografía.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rev. Fac. Med. (Méx.) vol.62 no.4 Ciudad deMéxico jul./ago. 2019 Epub 16-Oct-202.

2. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al: Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. Lancet 389(10071):815-822, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)3.

3. Abrams P. New words for old: Lower urinary tract symptoms for "prostatism". BMJ. 1994;308(6934):929-30.

4. Guías de la EAU sobre STUB no neurogénicos masculinos incluyendo obstrucción prostática benigna (actualización limitada del texto marzo 2023).

5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report of standardisation Subcommittee of the International continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21(2):167-78.

6. Abrams P, Chapple C, Khoury S Roehrborn C, De la Rosette J; International Scientific Com- mittee. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. J Urol. 2009;181:1779.
7. Aproximación diagnóstica y terapéutica de la nocturia en Atención Primaria https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.03.002

8. Michel MC, Chapple CR. Basic mechanisms of urgency: roles and benefits of pharmaco- therapy. World J Urol. 2009; 27:705-9.

9. Abordaje por el médico de Atención Primaria. Semer- gen. 2007;33(10):529- 39.

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.4

CAPÍTULO 3.

Tratamiento Médico y Farmacológico de la Hiperplasia Prostática Benigna

Dr. Juan Carlos Luigi, Dr. Leonardo Contreras, Dr. Luis Álvarez, Dr. Luis Caricote.

El crecimiento benigno de las células glandulares y estromales de la zona de transición prostática se conoce como Hiperplasia prostática benigna (HPB)[1]. Es casi omnipresente en el hombre mayor y su prevalencia histológica alrededor del mundo, demostrada por autopsias, aumenta a partir de los 40-45 años[2]. Esta puede ocasionar un agrandamiento de la próstata denominado crecimiento prostático benigno (CPB)[3].

El componente obstructivo es el causante de los síntomas presentes en la enfermedad[4,5]. Este componente se puede dividir en dos:

1. Componente estático: directo, derivado del tejido agrandado.
2. Componente dinámico: aumento del tono del músculo liso y de resistencia dentro de la glándula agrandada[6].

La progresión de la HPB se caracteriza principalmente por un deterioro de los síntomas del tracto urinario inferior (STUI), de la calidad de vida y de la tasa de flujo urinario máximo (Q_{max}), por el aumento del tamaño de la próstata y, en algunos pacientes, por la aparición de complicaciones principalmente en varones que no reciben tratamiento farmacológico[7].

Los STUI son muy prevalentes, aumentan en frecuencia y gravedad con la edad[8,9] y están asociados con un número de factores de riesgo modificables que sugieren objetivos potenciales en la prevención[10].

El riesgo de progresión no es el mismo en todos los varones con HPB. El aumento del volumen prostático o los niveles altos de antígeno prostático específico en suero (PSA), por sus siglas en inglés, son predictores clínicos muy consistentes de retención aguda de orina (RAO) y de la necesidad de cirugía relacionada con la HPB[11].

También se han demostrado como buenos predictores de progresión la edad avanzada, la gravedad inicial de los STUI, un valor bajo del Q_{max} y un elevado volumen de residuo posmiccional (PVR). Además, las variables dinámicas, como empeoramiento de los STUI o del PVR o la falta de mejoría sintomática con alfa-bloqueantes, son importantes predictores de futuros eventos relacionados con la HPB. Por este motivo, previamente a establecer el tratamiento, en todos los varones con STUI/HBP se debe evaluar la severidad de los síntomas y la presencia de factores de riesgo de progresión (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo de progresión de la HPB

Parámetro	Características
Edad	60-69 años aumento del riesgo de RAO 70-79 años: aumento del riesgo de RAO
Volumen prostático	>30cc: aumento del riesgo de RAO y/o de cirugía para tratar la HPB
Valor de PSA	≥ 1,5 ng/ml: aumento del riesgo de progresión clínica de la HPB
Intensidad le los síntomas	IPSS de moderados a graves: aumento del riesgo de RAO
Flujo	Q_{max} ≤ 12 ml/s: aumento del riesgo de RAO
Volumen residual posmiccional	Niveles altos iniciales de orina residual posmiccional se asocian con un aumento en el riesgo de agravamiento de los síntomas.

Los objetivos del tratamiento de los varones con STUI/HBP son:

- Mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente.
- Evitar la progresión clínica de la enfermedad.
- Disminuir el riesgo de complicaciones o la necesidad de cirugía por la enfermedad[11,12].

MANEJO MÉDICO Vigilancia activa.

Los hombres con síndrome obstructivo urinario bajo (SOUB) no complicados, leves o moderados, podrán ser candidatos a manejo expectante. La evaluación periódica de los pacientes en protocolo de vigilancia activa incluye la medición del RPM, la evaluación de la severidad de los síntomas, con una educación sobre la condición al paciente, descartando causa oncológica y brindando asesoría sobre los hábitos de vida saludable, cada 3, 6 y 12 meses y posteriormente de forma anual si no hay cambios[13]. Se deberá asesorar en hábitos de estilo de vida saludable[14].

***Cambios en el estilo de vida y medidas higiénico-dietéticas*.**

Diferentes estudios epidemiológicos muestran una relación favorable entre la promoción de un estilo de vida saludable (dieta de buena calidad, actividad física regular, control de peso) y el menor riesgo de progresión/empeoramiento de los STUI/HPB, tanto en varones asintomáticos como en los varones con síntomas.

El personal sanitario debe informar, de forma rutinaria, a todos los varones con STUI/HPB sobre estilos de vida saludables. Los consejos al paciente deben impartirse dentro del contexto de una actividad programada de educación e información sanitaria. Además, se debe informar sobre la HPB y su historia natural y sobre la necesidad de mantener unas medidas higiénico-dietéticas que disminuyan la expresión de los STUI[15](tabla 2).

Tabla 2. Medidas higiénico-dietéticas y de modificación de estilos de vida en pacientes con STUI/HBP [11,16]

Educar e informar al paciente	• Informar sobre el funcionamiento normal de la vía urinaria y las diferentes causas de STUI. • Explicar la historia natural de la HPB y STUI, incluyendo los síntomas futuros esperados. • Tranquilizar sobre la ausencia de relación entre HPB y cáncer de próstata detectable.
Manejo de líquidos	• Asesorar sobre una ingesta adecuada de agua (1.500-2.000 ml/día), evitando una ingesta excesiva. • Restringir la ingesta de líquidos en momentos específicos (viajes largos, al salir en público). • Restricción de líquidos por la noche (al menos 2 horas antes de acostarse).
	cafeína.
Cambios dietéticos	• Restringir o moderar consumos de alcohol y de las bebidas con

•	Restringir comidas picantes o ricas en grasas y potenciar dietas ricas en verduras.
•	Evitar el estreñimiento.
Medicación	• Revisión de la medicación y optimizar el tiempo de administración en los momentos de mayor inconveniente (viajes largos y cuando están en público).
•	Sustitución de algunos fármacos (por ejemplo, diuréticos, descongestionantes, antihistamínicos, antidepresivos, calcioantagonistas).
Hábitos miccionales y entrenamiento vesical	• Extracción de residuo uretral tras la micción para evitar goteo posmiccional.
	• Técnicas de reeducación vesical: regular el tiempo entre las evacuaciones vesicales diurnas (3 horas) con micciones programadas, aguantar la urgencia sensorial para aumentar la capacidad de la vejiga (unos 400 ml).
•	Uso de técnicas de distracción y de relajación para controlar los síntomas irritativos.
•	Asesorar en la técnica de "doble vaciado" vesical.
Estilos de vida	• Reducir el peso en varones con sobrepeso/obesidad. • Realizar ejercicio físico de forma regular. • Corregir o controlar los trastornos de movilidad y funcionales.

***TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO*.**

Está indicado en pacientes con síntomas de intensidad de moderada a grave que repercuten en la calidad de vida, en ausencia de complicaciones y sin una indicación absoluta de cirugía. En la actualidad, diferentes fármacos han demostrado su eficacia en el tratamiento de los varones con STUI/HPB[11,12].

Antagonistas de los alfa-1-adrenorreceptores.

Los bloqueadores $\alpha 1$ generalmente se consideran el tratamiento farmacológico de primera línea para los SUOB moderados debido a su inicio de acción rápida, buena eficacia y baja prevalencia y gravedad de los eventos adversos[17]. Actúan sobre el componente dinámico de la obstrucción al flujo de

salida de la orina en HPB. Bloquean los receptores alfa-1 y reducen el tono de la musculatura lisa del cuello vesical y, en menor medida, de la próstata, disminuyendo la resistencia de la uretra prostática a la salida de la orina, sin afectar al musculo detrusor de la pared vesical.

Los diferentes subtipos de receptores alfa-1 (A, B, D y L) se distribuyen desigualmente en el organismo (hígado, corazón, cerebelo y córtex cerebral). Los receptores alfa-1A son los más expresados en el cuello vesical, trígono y en el estroma y uretra prostática, siendo escasos en el detrusor vesical. El subtipo alfa-1B es más frecuente a nivel del musculo liso vascular, corazón, bazo, riñón y tejido pulmonar, y es responsable de los efectos cardiovasculares de estos fármacos (hipotensión, ortostatismo, mareo).

Entre los cinco principios autorizados para el tratamiento de la HPB, terazosina, doxazosina y, en menor medida, alfuzosina son poco uroselectivas, al actuar principalmente sobre los receptores alfa-1A, 1B y 1D. Por su selectividad predominante sobre los receptores alfa-1A y 1D y menor por alfa-1B, tamsulosina y silodosina son consideradas uroselectivas. Silodosina es el antagonista más potente y selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-1A[18].

Las comparaciones indirectas y directas entre los bloqueadores $\alpha 1$ demuestran que todos los bloqueadores $\alpha 1$ tienen una eficacia similar en dosis apropiadas[17] con disminución del IPSS en un 30 a 40% e incrementan el $Q_{máx}$ aproximadamente en un 20-25%. Hasta la fecha, se han realizado al menos 15 revisiones sistemáticas de los bloqueadores α en la literatura, todas demuestran que son superiores al placebo en la mejoría de los síntomas[19,20]. Los efectos vasodilatadores son más pronunciados con doxazosina y terazosina, y son menos comunes con alfuzosina y con tamsulosina[21].

No modifican las cifras de PSA ni el volumen prostático y, a largo plazo, no reducen el riesgo de RAO o la necesidad de cirugia[22,23]. La mayor o menor uroselectividad y sus perfiles farmacocinéticos determinan algunas diferencias en términos de tolerabilidad y perfil de seguridad. A pesar de ser bien tolerados a largo plazo, existe un alto grado de discontinuación o abandono del tratamiento al año del inicio (2/3 de los pacientes). Las tasas de abandono son ligeramente mayores para los menos uroselectivos[24].
Los principales efectos secundarios son del sistema cardiovascular (ortostatismo, mareos, sincope, palpitaciones), efectos sobre el sistema

nervioso central (fatiga, astenia, cefalea, somnolencia), rinitis y trastornos eyaculatorios[16,22,25].

Los efectos vasodilatadores son más pronunciados con doxazosina y terazosina, y son menos comunes para Alfuzosina, Tamsulosina y Silodosina. Los menos uroselectivos, en cambio, deben usarse con precaución con otros hipotensores, por riesgo de hipotensión arterial. Todos deben evitarse si existen antecedentes de hipotensión ortostática. Terazosina y doxazosina están contraindicadas en el uso conjunto con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y el resto deberían usarse con precaución. Los menos uroselectivos deberían administrarse en dosis nocturnas, titulando la dosis. No afectan negativamente a la libido ni a la función eréctil, pero producen con mayor frecuencia trastornos eyaculatorios (aneyaculación y eyaculación retrograda), principalmente los uroselectivos, como la silodosina[25] y síndrome del iris flácido intraoperatorio, este consiste en un iris ondulante, dilatación pupilar insuficiente con miosis intraoperatoria progresiva y protrusión de tejido del iris[26].

La elección del alfa-bloqueante debe individualizarse en función de la edad, la comorbilidad del paciente (especialmente la cardiovascular), las expectativas respecto a la función sexual, los efectos secundarios, la seguridad, la rapidez de acción y la tolerancia[11,16].

Inhibidores de la 5α-reductasa.

La enzima 5-alfa-reductasa transforma la testosterona plasmática en un metabolito activo, la 5- alfa-dihidrotestosterona (DHT), que estimula la proliferación y diferenciación de las células prostáticas y estromales y propicia la hiperplasia glandular. En el ser humano existen dos isoenzimas de 5-alfa-reductasa distintas. El tipo II está presente en próstata, vesículas seminales, epidídimo, folículos capilares e hígado.

Finasteride y Dutasteride inhiben la 5-alfa-reductasa y actúan sobre el crecimiento glandular, reduciendo un 18-28% el volumen prostático a largo plazo (2-4 años) y mejorando el componente obstructivo estático al flujo de salida vesical de la HPB. En tratamientos superiores a 1 año, en varones con STUI de moderados a graves, además de reducir el riesgo de progresión de los síntomas, reducen a la mitad el riesgo de complicaciones, como la RAO, y la necesidad de cirugía[11,16,23,27,28,29].

En relación con la eficacia clínica, producen una mejoría sintomática entre 3-7 puntos del IPSS, mejoran significativamente la calidad de vida y aumentan el Q_{max} entre 1,9-2,2 mL/s[23,27,28,30]. Los efectos clínicos significativos se consiguen a los 6-9 meses después del inicio y el máximo beneficio a partir del año[27,28]. Los efectos sobre el IPSS se mantienen a largo plazo, siendo la puntuación respecto al placebo entre un 15-30% menor a los 4 años[27]. La mejoría clínica y flujométrica es similar a la obtenida con alfa-bloqueantes, mostrando cierta superioridad a partir de los 2 años de tratamiento, que se mantiene e incluso amplía en el tiempo[20,28,23].

Los efectos clínicos y la prevención de la progresión clínica de la enfermedad son más pronunciados frente a placebo y alfa-bloqueantes en varones con próstatas aumentadas de tamaño (a partir de 40cc para Finasterida y de 30cc para Dutasterida) y en presencia de otros factores de progresión, especialmente de un PSA superior a 1,4 ng/mL[11,16,27,28,30].

Aunque no existen comparaciones directas entre Finasteride y Dutasteride a largo plazo, los resultados de la comparación indirecta entre los estudios individuales indican que no existen diferencias entre ellas en términos de seguridad y eficacia a largo plazo en el tratamiento de los STUI/HBP[31,32]. No obstante, los efectos clínicos, uroflujométricos y el descenso de PSA son más precoces con Dutasteride (3er mes). Además, Dutasteride puede reducir el IPSS, el volumen prostático, el riesgo de RAO y aumentar el $Q_{máx}$ en pacientes con volúmenes prostáticos de entre 30 y 40 ml al inicio del estudio[32,33]. Finasteride no parece ser más eficaz que el placebo en pacientes con próstatas menores de 40-45 ml en la reducción de los síntomas[23,27]. Los efectos secundarios sobre la esfera sexual parecen ser más frecuentes con Dutasteride[11,16,31].

En general, son fármacos seguros a largo plazo. La incidencia de eventos adversos es baja y disminuyen con el tiempo de uso. Los efectos más relevantes están relacionados con la función sexual e incluyen disfunción eréctil (DE) (5-8%), disminución de la libido (2-6%), reducción del volumen eyaculatorio (5%) o trastornos en la eyaculación (1,5-2%) y ginecomastia (1,3-3%) (tabla3)[11,16,23,27,28,30,31].

No se ha probado que exista una relación causal entre 5-ARI y el cáncer de próstata de alto grado. El *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) y el *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) mostraron que el uso de 5-ARI a largo plazo (4-7 años) reduce la incidencia global del cáncer de próstata. Aunque la relación con tumores de alto grado no se ha demostrado, en varones en tratamiento con 5-ARI, se recomienda determinar anualmente los niveles de PSA[24]. El incremento progresivo del nivel de PSA confirmado, superior a 0,3 ng/dL, respecto al nivel más bajo obtenido con el tratamiento, obliga a descartar la presencia de un cáncer de próstata[16].

Los 5-ARI son considerados la mejor opción terapéutica para tratamiento a largo plazo (> 1 año) en pacientes con sintomatología de moderada a grave, especialmente en aquellos con próstatas de mayor tamaño (>40cc) y/o la concentración de PSA elevado (> 1,5 ng/mL)[11,12].

Tabla 4. Características de los inhibidores de la 5-alfa-reductasa usados en el tratamiento de STUI/HBP[11].

FINASTERIDE	**DUTASTERIDE**
Inhibe la isoenzima 2 de la 5-AR (85-90%).	Reduce o Inhibe las isoenzimas 1 y 2 de la 5-AR (85-90%).
Reduce un 70% el nivel de DHT en plasma.	Reduce el 93% el nivel de DHT en plasma.
Efectos clínicos: - Mejoría moderada de los síntomas. Reduce un 24% el tamaño prostático. Disminuye el riesgo de RAO (68%). - Disminuye riesgo de cirugía (64%). - Reducción del riesgo relativo de cáncer del 25% durante un periodo de 7 años.	Efectos clínicos: - Mejoría moderada de los síntomas (6 puntos IPSS). Reduce un 25% el tamaño prostático. Disminuye el riesgo de RAO (57%). - Disminuye riesgo de cirugía (48%). - Reducción del riesgo relativo de cáncer del 23% durante un periodo de 4 años.
Mejora significativamente las puntuaciones de los Estudios	Mejora significativamente las puntuaciones de los Estudios

realizados en pacientes con VP a partir de síntomas en varones con VP a partir de 40cc. 30cc.	realizados en pacientes con VP a partir de síntomas en varones con VP a partir de 40cc. 30cc.
Dosis: 5 mg/24 h.	Dosis: 0,5 mg/24 h.
Vida media: 3-5 semanas. No necesita ajuste dosis en ancianos ni en insuficiencia renal.	Vida media: 6-8 horas. No necesita ajuste dosis en ancianos ni en insuficiencia renal.
Respuesta terapéutica lenta, con efecto significativos entre 6-12 meses.	Efecto terapéutico significativo entre 3-6 meses.
Esfera sexual (14%): • Disfunción eréctil (5,1-8%). • Trastornos eyaculatorios (1,5-3,7%). • Cefálea (< 1%). • Efectos adversos generales (2-22%). • Astenia (1,5%). • Ginecomastia (0,8-1,8%). • Mastodinia (0,4-0,7%).	Esfera sexual (6%): • Disminución de la libido (2,6-6,4%). • Trastornos eyaculatorios (0,3-2,7%) • Mareo (0,1-0,7%). • Cefálea (< 1%). • Astenia (< 1%). • Ginecomastia (0,7-1,7%). • Mastodinia (1%). • Insuficiencia cardíaca (0,2%).

Terapia combinada Bloqueadores α1+ Inhibidores de la 5α-reductasa.

La eficacia de la combinación de un alfa-bloqueante y un 5-ARI, en comparación con las monoterapias en la mejoría de los STUI secundarios a HPB, la disminución del riesgo de progresión clínica global y en la incidencia de complicaciones, incluidos los episodios de RAO y la necesidad de cirugía asociada a HPB a largo plazo, se ha demostrado en ensayos clínicos prospectivos, multicéntricos, randomizados, a doble ciego (MTOPS, CombAT)[27,28,34,35].

En comparación con los bloqueadores α1 o la monoterapia con un inhibidor de la 5α-reductasa, la terapia combinada da como resultado una mejoría más marcada en los SOUB y en el $Q_{máx}$ y es superior en la prevención

de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la terapia combinada también se asocia con una mayor tasa de eventos adversos[35,36].

La terapia combinada de un alfa-bloqueante y un 5-ARI se recomienda como tratamiento a largo plazo (4-4,5 años) en pacientes con STUI/HPB de moderados a graves con otros factores de riesgo de progresión clínica: volumen prostático moderado (≥ 30cc medido por ecografía o ≥ II/IV por tacto rectal) y PSA ≥ 1,5 ng/dl[11,12].

Bloqueadores α1 + antagonistas del receptor muscarínico.

El proceso de envejecimiento o la propia hipertrofia adaptativa de la pared vesical por la obstrucción de la vía urinaria producirían el incremento de la densidad y la función de los receptores muscarínicos vesicales que facilitaría la hipertonía del detrusor. Algunos varones con HPB sufren de síntomas persistentes de llenado después del tratamiento con alfa-bloqueantes y con 5-ARI. Por este motivo, en aquellos varones con HPB con STUI de moderados a graves y predominio de síntomas de llenado, en ausencia de síntomas obstructivos graves y con un PVR bajo, la utilización de anticolinérgicos combinados con alfa-bloqueantes podría ser una opción segura y razonable para controlar los síntomas de llenado, con pocos episodios de retención urinaria.

El bloqueo de la vía parasimpática colinérgica por los antimuscarínicos usados en la VH reduce la hiperactividad vesical y aumenta la capacidad funcional de la vejiga, mejorando preferentemente los síntomas de llenado[37].

En la actualidad, la combinación de alfa-bloqueante/antimuscarínico sería una segunda línea de tratamiento en varones con STUI/HBP de moderados a graves con insuficiente alivio de los síntomas de llenado con la monoterapia con alfa-bloqueante[11,16]. En estos casos se recomienda usar en pacientes seleccionados, descartando situaciones que indiquen alto riesgo de obstrucción del tracto urinario inferior ($Q_{máx}$ <10 mL/s, residuo posmiccional > 200 mL, síntomas graves, volumen prostático > 50cc o historia de RAO) y realizar un control preciso y periódico del residuo posmiccional cada 4-6 meses. La monoterapia con antimuscarínicos no está indicada en varones con STUI/HPB[37].

Agentes fitoterapéuticos.

Se trata de un grupo heterogéneo de preparados derivados de plantas, con una gran variabilidad en la composición, presentaciones y concentraciones. Aunque existen más de 100 preparaciones disponibles para el tratamiento de los STUI/HPB, los más utilizados son *Serenoa repens* y *Pygeum africanum*, y con menor frecuencia *Secale cereale* e *Hypoxis rooperi*[11,12,38,39]. Existen muchos estudios que evalúan el empleo de la fitoterapia en HPB.

Las conclusiones muestran una eficacia moderada y similar al placebo en varones con HBP con síntomas de leves a moderados en cuanto a la mejoría de los síntomas (nicturia) y las medidas de flujo urinario.

En ningún estudio los agentes Fito terapéuticos han demostrado reducir significativamente el tamaño de la próstata, la obstrucción del tracto urinario inferior o modificar la progresión de la enfermedad[37]. Estudios más recientes bien construidos han demostrado consistentemente que estos agentes no son más eficaces que el placebo, a pesar de ser en gran medida seguros para el consumo[38].

Antimuscarínicos.

Se indican en paciente con hiperactividad vesical, con el fin de mejorar los síntomas urinarios descendiendo la contractibilidad de la vejiga urinaria mediada por nervios parasimpáticos, generando un aumento de la capacidad vesical[40,41].

La monoterapia con un antimuscarínico en varones con STUI/HBP no ha demostrado su eficacia en este grupo de pacientes. En monoterapia podrían ser útiles en varones con STUI no relacionados con HPB[37].

No todos los antimuscarínicos han sido probados en hombres de edad avanzada, los estudios a largo plazo sobre la eficacia de los antagonistas de los receptores muscarínicos en hombres de cualquier edad con SOUB aún no están disponibles. Se recomienda a su uso una reevaluación periódica del IPSS y el RPM[42].

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE 5-I).

Estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre los STUI y la disfunción eréctil (DE) y otros trastornos de la función sexual, con independencia de la edad o de otras comorbilidades[43]. Entre el 50-70% de los varones con HPB pueden sufrir algún grado de DE y ambas entidades aumentan con la edad. Además, los fármacos como 5-ARI o las técnicas invasivas utilizadas para tratar los STUI/HPB aumentan la incidencia de disfunción sexual[11,16,43].

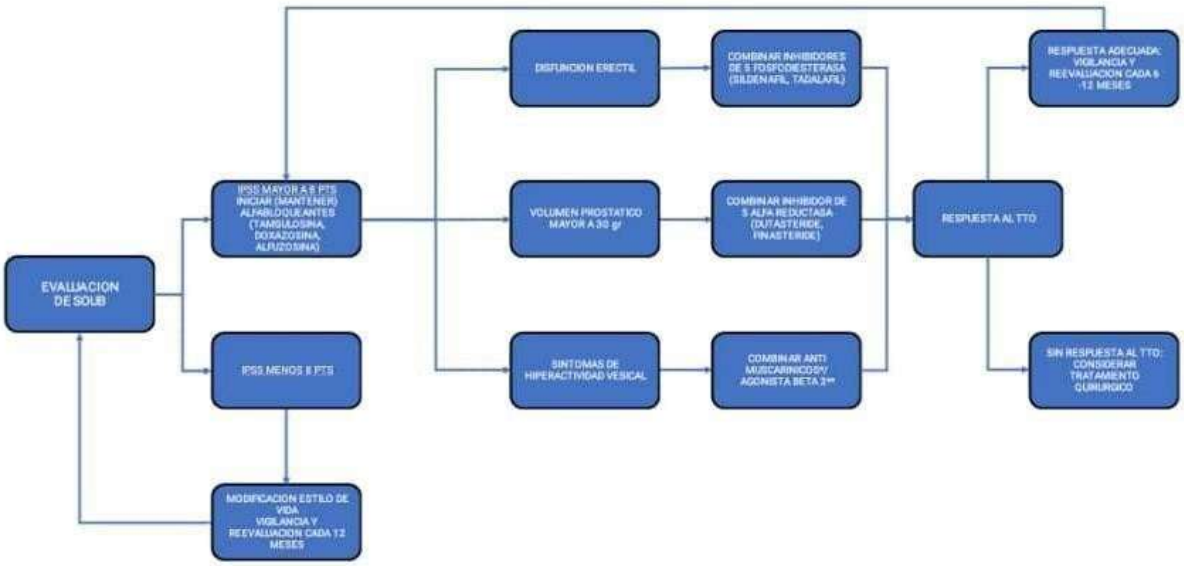
Varios ensayos controlados aleatorios, revisiones sistemáticas y análisis post-hoc han demostrado que los PDE5-I son seguros y efectivos en la mejora de los STUI y de la función eréctil en los varones con HPB. Los PDE5-I mejoran los STUI globales (hasta 6-7 puntos del IPSS), aunque con especial eficacia en los síntomas de vaciado, con independencia de la presencia de disfunción sexual. También mejoran los índices de calidad de vida y la función sexual, sin influir sobre el flujo urinario ni el volumen de residuo posmiccional (PVR)[44]. Estos efectos son más intensos en varones más jóvenes, con menor índice de masa corporal y con sintomatología más severa. No se ha demostrado una reducción del volumen prostático ni del riesgo de progresión clínica.

Hasta la fecha, solo el Tadalafilo a dosis de 5mg una vez al día ha sido autorizado oficialmente para el tratamiento de los SOUB con o sin DE. La experiencia a largo plazo con Tadalafilo en hombres con SOUB se limita a un ensayo con un seguimiento de un año, por lo tanto, no es posible establecer conclusiones sobre su eficacia o tolerabilidad durante más de un año.

Los efectos adversos de Tadalafilo más frecuentes respecto al placebo son cefálea, dolor de espalda, rubor facial y dispepsia. No difieren de los ya conocidos de la indicación para la disfunción sexual. Están contraindicados en varones con infarto de miocardio muy reciente (4-12 semanas), angina de pecho inestable, 6 primeros meses de una isquemia cerebral, con limitada capacidad física (estadio IV de la *New York Heart Association* –NYHA–), hipotensión severa, hipertensión arterial grave mal controlada, insuficiencia renal y/o hepática significativa, neuropatía óptica isquémica anterior. Tampoco deberían utilizarse en varones tratados con nitratos, alfa- bloqueantes no uroselectivos (doxazosina o terazosina) e inhibidores e inductores del citocromo P450[11,16].

SOUB	• No: vigilancia • Si: iniciar tratamiento con alfabloqueantes (Tamsulosina, Doxazosina, Alfuzosina)
DISFUNCIÓN ERECTIL	• Si: combina inhbidor de 5 fosfodiesterasa (Sildefanil, Tadalafil) • No: mantener terapia con alfabloqueantes
VOLUMEN PROSTÁTICO	• Menor a 30gr: mantener terapia con alfabloqueantes • Mayor a 30gr: combinar inhibidor de 5 alfareductasa (Dutasteride, Finasteride)
VEJIGA HIPERACTIVA	• No: mantener terapia • Si: combinar antimuscarínico (Oxibutinina, Tolterodina) o agonistas beta 3 (Mirabegron)
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	• Adecuada: mantener tratamiento con controles periódicos (al menos 1 vez al año) • Sin respuesta: **considerar tratamiento quirúrgico**

EAU Guidelines. Presented at the EAU Annual Congress Paris Abril 2024. ISBN 978-94-92671-23-3



EAU Guidelines. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Paris Abril 2024. ISBN 978-94-92671-23-3

REFERENCIAS:

1. J, L. (2019). La técnica LEST: Tratamiento de la obstrucción prostática preservando la eyaculación anterógrada en pacientes con hiperplasia prostática benign. Archivo italiano de urología y andrología, 91(1), 35-42. doi:DOI: 10.4081/aiua.2019.1.35

2. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC et al: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J
Urol 1984; 132: 474.

3. Gades NM, Jacobson DJ, McGree ME et al: Dropout in a longitudinal, cohort study of urologic disease in community men. BMC Med Res Methodol 2006; 6:58.

4. McVary, K. L. (2021). Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP) Guía para el Paciente. The official Foundation of the American Urological Association. Urology Care Foundation, 1-12. Obtenido de https://www.urologyhealth.org/educational-resources/bph-patient-guide-spanish

5. Sorensen M, &. W. (2023). Hiperplasia prostática benigna. Papadakis M.A., & McPhee S.J., & Rabow M.W., & McQuaid K.R.(Eds.), Diagnóstico clínico y tratamiento 2023. McGraw Hill. Obtenido de https://accessmedicina-mhmedical-com.bibliotecaucimed.remotexs.co/content.aspx?bookid=3323&sectionid=277969524

6. Reynard J: Does anticholinergic medication have a role for men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia either alone or in combination with other agents? Curr Opin Urol 2004; 14: 13.

7. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. BJU Int. 2008 Mar;101(Suppl. 3):17-21

8. Martin SA, Haren MT, Marshall VR, Lange K, Wittert GAMembers of the Florey Adelaide Male Ageing Study. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. World J Urol 2011;29(02):179–184https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20963421

9. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol 2008;54(03):563569 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423969

10. Yang DY, Lee WK. A current perspective on post-micturition dribble in males. Investig Clin Urol 2019;60(03):142–147. Doi:10.4111/icu.2019.60.3.142

11. Gravas S (chair), Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology. Actualization 2016. URL: https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/.

12. NICE Guidelines. Lower urinary tract symptoms in men. Review 2013. [Publicacion en linea].
[Consulta el 11 de febrero de 2015]. National Institute for Health and Care Excellence, Published September 2013. Disponible en: http://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and- diseases/urological-conditions/lower-urinary-tract-symptoms.

13. Yang DY, Lee WK. A current perspective on post-micturition dribble in males. Investig Clin Urol 2019;60(03):142–147. Doi: 10.4111/icu.2019.60.3.142

14. Martin S, Lange K, Haren MT, Taylor AW, Wittert GMembers of the Florey Adelaide Male Ageing Study. Risk factors for progression or improvement of lower urinary tract symptoms in a prospective cohort of men. J Urol 2014;191(01):130–137

15. Smith DP, Weber MF, Soga K, Korda RJ, Tikellis G, Patel MI, et al. Relationship between lifestyle and health factors and severe lower urinary tract symptoms (LUTS) in 106,435 middle-aged and older Australian men: population-based study. PLoS One. 2014 Oct 15;9(10):e109278. doi: 10.1371/journal.pone.0109278. eCollection 2014.

16. Brenes FJ, Brotons F, Castineiras J, Cozar JM, Fernandez-Pro A, Martin JA, et al. Criterios de derivacion en hiperplasia benigna de prostata para Atencion Primaria. 3.a ed. Madrid: Undergraf, S.L.; 2015.

17. Chapple CR, Al-Shukri SH, Gattegno B, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and tolerability in a placebo and active comparator-controlled phase 3a study. European Urology Supplements (ISSN 1569-9056) 2005;4:33–44

18. Yuan J, Liu Y, Yang Z, Qin X, Yang K, Mao C. The efficacy and safety of alpha-1 blockers for benign prostatic hyperplasia: an overview of 15 systematic reviews. Curr Med ResOpin. 2013;29(3):279-88.

19. Karavitakis M, Kyriazis I, Omar MI, et al. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2019;75(05):788–798. Doi: 10.1016/j.eururo.2019.01.046

20. Yuan J, Liu Y, Yang Z, Qin X, Yang K,Mao C. The efficacy and safety of alpha-1 blockers for benign prostatic hyperplasia: an overview of 15 systematic reviews. Curr Med Res Opin 2013;29(03): 279– 287

21. Van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs 2006; 66(03):287–301https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818

22. Schoenfeld MJ, Shortridge EF, Gelwicks SC, Cui Z, Wong DG. Treatment patterns in alpha-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia. Am J Mens Health. 2014;8(3):267-72.

23. Park T, Choi JY. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a systematic review and meta-analysis. World J Urol.2014;32(4):1093-105.

24. Monga N, Sayani A, Rubinger DA, Wilson TH, Su Z. The effect of dutasteride on the detection of prostate cancer: A set of meta-analyses. Can Urol Assoc J. 2013;7(3-4):E161-7.

25. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med. 2014 Jun;11(6):1554-66.

26. Lunacek A, Mohamad Al-Ali B, Radmayr C, Weber M, Horninger W, Findl O, Plas E. Ten years of intraoperative floppy iris syndrome in the era of α-blockers. Cent European J Urol. 2018;71(1):98104. doi: 10.5173/ceju.2017.1234. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29732214; PMCID: PMC5926626.

27. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr., Dixon CM, Kusek JW, et al. The long- term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med. 2003 Dec 18;349(25):2387-98

28. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-Year results from the CombAT study. Eur Urol. 2010; 57:123-31.

29. Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. Ophthalmology. 2011;118(4):7.

30. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther. 2007;29(1):17-25.

31. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AE. A 5-year retrospective analysis of 5α-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. Int J Clin Pract. 2012;66(11):1052-5.

32. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int. 2011;108(3):388-94.

33. Arena F. Specific antigen prostatic changes during treatment with finasteride or dutasteride for benign prostatic hyperplasia. Minerva Urol Nefrol. 2013 Sep;65(3):211-6.

34. Dimitropoulos K, Gravas S. Fixed-dose combination therapy with dutasteride and tamsulosin in the management of benign prostatic hyperplasia. Ther Adv Urol. 2016;8(1):19-28.

35. Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015. doi: 10.1111/bju.13033.

36. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, et al; NEPTUNE Study Group. Longterm safety and efficacy of single- tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and

voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol 2015;67(02):262– 270https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070148

37. Chapple C. Antimuscarinics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol. 2010;20(1):43-8.

38. Moran E, Budia A, Broseta E, Boronat F. Fitoterapia en Urología. Evidencia científica actual de su aplicación en hiperplasia benigna de próstata y adenocarcinoma de próstata. Actas Urol Esp. 2013;37(2):114-9.15.

39. Keehn A, Taylor J, Lowe FC. Phytotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia. Curr Urol Rep.2016;17(7):53. doi: 10.1007/s11934-016-0609-z.

40. López-Ramos, H. L. (2021). Guía de Manejo hiperplasia prostática benigna (SCU 2021). Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal, 30(02), 145–152. doi: https://doi.org/10.1055/s- 0041-1731669

41. Ramos, H. L. (2018). Tratamiento farmacológico de la hiperplasia prostática benigna. Revista Mexicana de Urología, 78(4). doi: https://doi.org/10.24245/revmexurol.v78i4.2093

42. RoehrbornCG,Abrams P,Rovner ES, KaplanSA,Herschorn S,GuanZ. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with

overactive bladder and urgency urinary incontinence. BJU Int 2006;97(05):1003-1006https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482

43. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2011 Oct;60(4):809-25.

44. Gacci M, Andersson KE, Chapple C, Maggi M, Mirone V, Oelke M, et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol. 2016. pii: S03022838(16)00006-3.

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.5

CAPÍTULO 4.

Tratamiento Quirúrgico de la Hiperplasia Prostática Benigna.

Coordinador: Dr. Pedro Mac Gregor S, Dr. Juan Carlos Rosales, Dr. Teodoro Di Capua, Dr. Gustavo Ugas, Dra. Magia de Los Ángeles Mac Gregor Avendaño

La Hiperplasia prostática Benigna (HPB) es un diagnóstico histológico refiriéndose a la proliferación de células musculares lisas y epiteliales dentro dela zona de transición de la próstata debido a su prevalencia y gravedad es la principal causa de síntomas del tracto urinario bajo (STUB). En el tratamiento STUB es importante que el urólogo conozca la complejidad dinámica al cambio de numerosas técnicas y estrategias terapéuticas que se han usado en el tiempo una con más éxito que otras que ameritan la evaluación de costo beneficio que derivan en la hospitalización e intervención quirúrgica. (Disminución riesgo quirúrgico, morbilidad y costo).

En inicio del siglo XX la cirugía abierta era exclusiva para el tratamiento de HPB, hasta dar inicio (RTUP) en 1927 dando resultados excelentes y convirtiéndose en el "estándar de oro".
La gran mayoría de los pacientes con STUB asociados a HPB que desean un tratamiento, elegirán como primer intento, alguna forma de terapia médica ya sea con un solo fármaco o con una combinación con diferentes mecanismos de acción [1]. A pesar del uso frecuente de tratamiento médico, la eliminación de la obstrucción por vía quirúrgica, combinada con una adecuada contractilidad del detrusor, permite un vaciado completo de la vejiga, disminuyendo estos síntomas.

Existen situaciones clínicas en la que la cirugía está indicada como intervención inicial:

- Insuficiencia renal secundaria a la HPB
- Retención urinaria refractaria secundaria a la HPB
- Infecciones del tracto urinario (ITU) recurrentes
- Cálculos vesicales recurrentes o hematuria macroscópica debido a la HPB.
- Pacientes con STUI/HPB refractarios o que no deseen utilizar otras terapias.

La AUA recomienda el manejo quirúrgico según el tamaño de glándula prostática dividiéndolo en 3 grupos (Tabla1) [1]

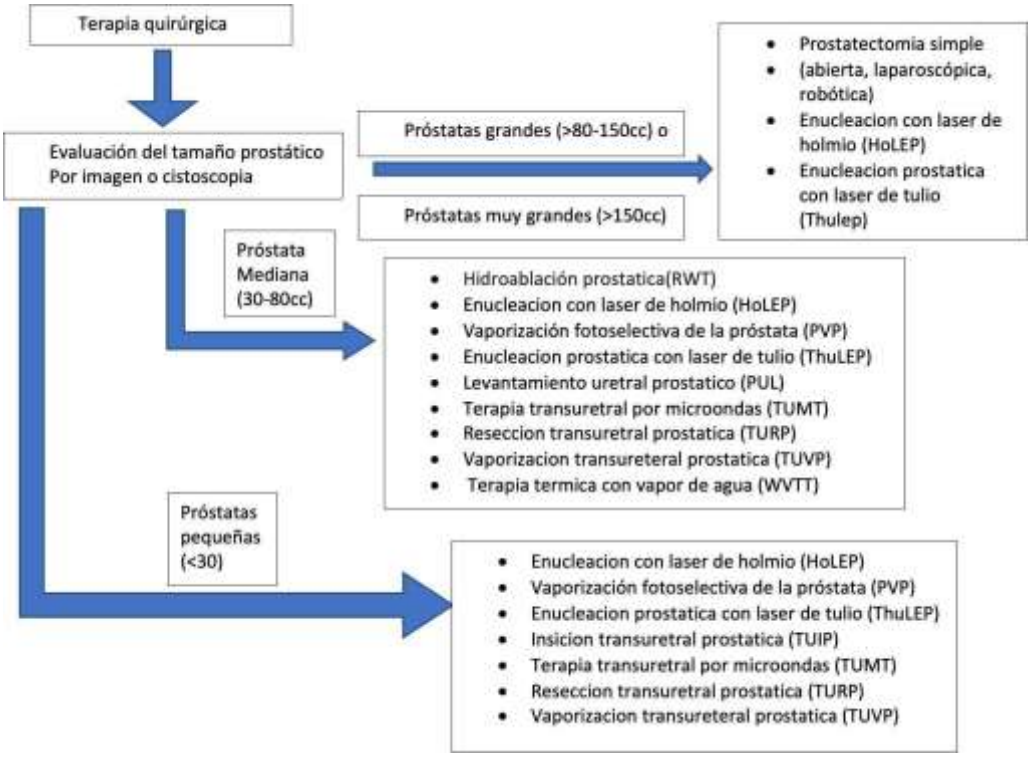


Tabla1. Symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline (Published 2021; Amended 2023

Actualmente la EAU enfoca la realidad clínica, destacando el abordaje quirúrgico y no una tecnología específica, divide así el manejo en cinco secciones[2] :

1. **Resección**
   1.1 RTUP-monopolar o bipolar
   1.2 Resección de próstata con láser de holmio (HoLRP) **no desempeña un papel en los algoritmos de tratamiento quirúrgico.**
   1.3 Vapore sección transuretral de la próstata con láser de tulio(ThuVARP)
   1.4 Incisión transuretral de la próstata (TUIP)
2. **Enucleación**
   2.1 Adenomectomía simple abierta, laparoscópica o robótica.
   2.2 Enucleación de la Próstata con Láser Holmio (HoLEP)
   2.3 Enucleación prostática con láser de tulio (ThuLEP)

2.4 Enucleación transuretral bipolar de la próstata (B-TUEP)

3. **Vaporización**
   3.1 Vaporización transuretral bipolar prostática (B-TUEP)
   3.2 Vaporización laser transuretral de la próstata ('greenlight") [VLP]
4. **Técnicas ablativas alternativas**
   4.1 Aquabeam
   4.2 Embolización arterial prostática
   4.3 Terapia térmica de vapor de agua por radiofrecuencia convectiva (Rezum®)
5. **Técnicas no ablativas**
   5.1 Levantamiento uretral prostático (PUL)
   5.2 Inyecciones intraprostáticas.
   5.3 Implante de Dispositivo de nitinol temporal (iTIND)
   5.4 Vaporización laser transuretral de la próstata ('greenlight") [VLP]

Los factores determinantes de la elección del tipo de intervención son tamaño de la próstata, edad del paciente, presencia de comorbilidades, severidad de los síntomas obstructivos bajos, elección del paciente y la experiencia del cirujano.

1. Resección

1.1 RTUP-monopolar o bipolar

La RTUP sigue siendo el "estándar de oro", además del procedimiento más enseñado y utilizado para el tratamiento de la HPB sintomática, consiste en la extirpación del adenoma prostático vía transuretral mediante el empleo de un dispositivo de asas de resección; casi todos los urólogos cuentan con la experiencia y capacidad para realizarla en cualquiera de sus variantes monopolar y bipolar la RTUP elimina el tejido de la zona de transición dando como resultado disminución del volumen prostático y PSA.[3]

La RTUP-B , se diferencia de la RTU-M en que la energía no viaja a través del cuerpo para llegar a la almohadilla cutánea, este circuito se completa localmente; la energía se limita entre un polo activo (asa de resección) y un polo pasivo situado en el resectoscopio, utilizando solución salina para la irrigación.[3,4]

Un estudio publicado en el 2022, donde incluyeron un total de 59 ensayos controlados aleatorios con 8924 participantes, demostró que RTUP-B y RTUMP-M mejoran los síntomas urológicos en un grado similar. La RTUP-B reduce levemente el síndrome de RTU y la transfusión de sangre en el posoperatorio. La evidencia disponible para los resultados primarios indica que no es necesario realizar ensayos controlados aleatorios adicionales que comparen RTUP-B y RTUP-M.[5]

Una variante interesante de esta técnica es Resección transuretral con evacuación simultánea de fragmentos (RTUP- ESF), diseñada por el Dr. Paul Escovar Diaz (Instituto Docente de Urología)quien en 1989 incorporade rutina el uso de la camisa de trabajo percutánea descrita por Amplatz a la RTU-P, en sustitución del trócar suprapúbico denominando su técnica como la RTU-P con la evacuación simultánea de fragmentos (ESF), ampliando las ventajas de la RTU a todos aquellos adenomas de gran volumen.

Permitiendo realizar una RTU-P con seguridad de ejecución a baja presión dinámica constante, minimizando efectivamente la incidencia de complicaciones intra y post operatorias, eliminando la necesidad de utilización de algún método de aspiración activa del líquido irrigante asegurando eliminación simultánea de los fragmentos prostáticos, sin requerir utilización de equipos de evacuación complementaria.[6]

1.2 Resección de próstata con láser de holmio (HoLRP)

Con la llegada de la enucleación de la próstata con láser de holmio y el hecho de que no se han publicado investigaciones relevantes desde 2004, la HoLRP de la próstata no desempeña un papel en los algoritmos de tratamiento quirúrgico(EAU)[2].

1.3 Vaporesección transuretral de la próstata con láser de tulio (ThuVARP)

Procedimiento con láser de tulio que vaporiza y reseca la próstata mediante una técnica similar a la RTUP[7].

ThuVARP tiene tiempos de operación, cateterismo y hospitalización similares en comparación con la RTUP, equivalentes en términos de IPSS, pero no de Qmax, y la RTUP se considera superior a los doce meses de seguimiento.

Los resultados a medio y largo plazo sobre eficacia y seguridad en comparación con la RTUP son muy limitados[2].

1.4 Incisión transuretral de la próstata (TUIP)

Indicada en próstatas pequeñas < 30 ml sin lóbulo medio y en pacientes jóvenes debido a su baja incidencia de eyaculación retrograda, implica hacer una incisión desde la barra intertrigonal hasta el *verum montanum*, sin eliminar el tejido relevante. La incisión transuretral de la próstata se realiza convencionalmente con bisturí Collins utilizando electrocauterio; sin embargo, se pueden utilizar fuentes de energía alternativas como el láser de holmio.

2. *Enucleación*

2.1 Adenomectomía simple abierta, laparoscópica o robótica.

En pacientes con próstata grande a muy grande, los médicos deben considerar una prostatectomía abierta, laparoscópica o asistida con robot, dependiendo desu experiencia.

Adenomectomía Abierta simple (cirugía abierta).

Es el tratamiento quirúrgico más antiguo, la técnica mayormente practicada por más de 100 años se sigue realizando en próstata de volumen mayor a 100 gr, salvo excepciones[8].

1. **Adenomectomía suprapúbica (Freyer).**

   Enucleación del adenoma prostático a través de la vejiga. (Próstatas grandes, cálculos vesicales, cura de divertículo vesical).

2. **Adenomectomía simple retropúbica. (Millin).**

   Enucleación del adenoma a través de una incisión en la capsula prostática, siendo la técnica abierta más utilizada por los cirujanos urólogos, en próstata voluminosas.

Adenomectomía vía laparoscópica y asistida por robot

Esta reservado para próstatas grandes > de 80-100 cc. Los procedimientos usados están basados en las técnicas de Freyer y Millin con las variantes personalizadas acorde a cada cirujano. El tratamiento por vía laparoscópica y robótica puede ser ofrecido para aquellos casos donde exista una alteración anatómica que amerite resolución concomitante con la adenomectomía.

Situaciones como cálculos vesicales de gran carga litiásica, vejigas desfuncionalizadas que sea necesario la ampliación de las mismas (Cistoplastia de aumento), reimplante ureteral, corrección de divertículos vesicales y hernias inguinales. En estas técnicas la curva aprendizaje viene a ser una limitante, además, de los costos que es otro aspecto a considerar.

- Recomendación Moderada: Nivel de Evidencia: Grado C AUA. 2023[1].
- La prostatectomía simple mínimamente invasiva es factible en hombres con tamaños de próstata > 80 ml que necesitan tratamiento quirúrgico; sin embargo, se necesitan ensayos controlado aleatorizado (ECA). 2a (LE)[2]

Enucleación anatómica endoscópica prostática

2.1 Enucleación prostática con Láser Holmio (HoLEP)

La enucleación endoscópica anatómica de la próstata (EEAP) fue descrita por primera vez por Haraoka en 1983. No fue hasta que Fraundorfer y Gilling informaron de su experiencia inicial con la enucleación de la próstata con láser de holmio (HoLEP) en 1998 donde comenzaron a apreciarse las ventajas potenciales de la EEAP.[9]

Durante HoLEP, el adenoma completo se enuclea de la cápsula quirúrgica y se desplaza hacia la vejiga antes de extraerlo con un dispositivo endoscópico (morcelador). La técnica HoLEP aprovecha los distintos planos anatómicos para eliminar toda la zona de transición prostática, eliminando así más tejido que la RTUP y dando lugar a una menor tasa de retratamiento[10].

- Mecanismo de acción: El láser de holmio: (Ho:YAG) (longitud de onda 2140 nm) es un láser pulsado de estado sólido que es absorbido por el agua y los tejidos que contienen agua. La coagulación y necrosis del tejido se limitan a 3-4 mm, lo que es suficiente para obtener una hemostasia adecuada[11].

HoLEP ha demostrado ser más eficaz que TURP con mejores resultados como; mejor hemostasia, mejores resultados en los parámetros urinarios a corto plazo, menos complicaciones inmediatas, tiempos de catéter más cortos y estancias hospitalarias más cortas[12,13] demuestra eficacia duradera a largo plazo para el tratamiento de pacientes que padecen STUI debido a la HPB. Las directrices dela Asociación Americana de Urología (AUA) recomiendan su uso como opción de tratamiento endoscópico independiente del tamaño [1,14].
Los cirujanos suelen aplicar ajustes de potencia de 80 a 100 W con 2 J de energía y una frecuencia de 40 a 50 Hz y una reducción ocasional de potencia para la coagulación (75 W, 1,5 J y 50 Hz) y la enucleación apical (30 W, 0,6 J y 50 Hz)[15]
HoLEP podría ser el nuevo estándar de oro en el tratamiento quirúrgico de STUI secundarios a BPH con la capacidad de tratar endoscópicamente próstatas independientemente del tamaño, con resultados duraderos a largo plazo.

2.2 Enucleación prostática con láser de tulio (ThuLEP)

Técnica presentada en 2010 por Herrmann y cols[16] donde se aplica presión al adenoma con la punta del resectoscopio para "despegarlo" de la cápsula, y el láser se usa como ayuda para cortar las fibras del tejido que conectan las dos estructuras y coagular los vasos sanguíneos sangrantes. Los avances en las tecnologías láser llevaron al desarrollo del láser de

tulio: YAG, que tiene una salida de onda continua y una longitud de onda de 2010 nm. El coeficiente de absorción en agua a esta longitud de onda es ligeramente mayor en comparación con el láser de holmio, lo que resulta en una mejor vaporización y una profundidad de penetración reducida (0,2 mm)[17].

La enucleación de la próstata con tulio es uno de los tratamientos más investigados para la HPB ya que ha demostrado ser tan eficaz como otros procedimientos estándar a corto y medio plazo, sin embargo, se necesitan estudios con seguimiento a largo plazo para completar la evaluación de la enucleación con tulio [18].

2.3 Enucleación transuretral bipolar de la próstata (B-TUEP)

B-TUEP representa un enfoque endoscópico prometedor en casos grandes de HPB, Siguiendo los principios de la tecnología bipolar el adenoma obstructivo se enuclea por vía endoscópica mediante un abordaje transuretral. Actualmente, existen dos tecnologías:

- La enucleación plasmacinética (PK) de la próstata (PKEP)
- La enucleación plasmática bipolar de la próstata (BPEP)

A la enucleación transuretral bipolar de la próstata le sigue la morcelación o la resección del adenoma enucleado[19,20]. Este procedimiento esta caracterizado por una buena eficiencia quirúrgica y capacidades de eliminación de adenoma similares a la prostatectomía simple estándar. Los pacientes se benefician de una reducción significativa de las complicaciones, una convalecencia más corta y puntuaciones de síntomas y parámetros de micción de seguimiento satisfactorios.

3. *Vaporización trasuretral prostática (VTUP)*

3.1. Vaporización transuretral bipolar prostática (B-TUVP)

Es una técnica electro quirúrgica modificada de la RTUP estándar, en comparación con las asas de resección tradicionales, en la B-TUVP los distintos diseños de los vaporizadores buscan mejorar la visualización del tejido, pérdida de sangre, velocidad de ablación y morbilidad del paciente.

La B-TUVP utiliza un electrodo bipolar y un generador de alta frecuencia para crear un campo de plasma para vaporizar el tejido prostático. La vaporización

transuretral bipolar de la próstata muestra zonas de coagulación más delgadas (< 2 mm) , en comparación con la monopolar (hasta 10 mm) , lo que potencialmente produce menos efectos secundarios irritativos e incontinencia. Las desventajas de los procedimientos de vaporización incluyen la imposibilidad de obtener material para biopsia y un tiempo de disuria que suele ser más prolongado que con RTUP; mientras que las ventajas sobre estos últimos son una menor estancia hospitalaria, sangrado posterior, con resultados similares en cuanto a mejoría de los síntomas.[1,2]

3.2 Vaporización laser transuretral de la próstata (Greenlight VLP

Laser: - Potassium Titanyl- Phosphate (KTP)
- Lithium - Borat (LBO)

La VLP, es una forma transuretral de tratamiento que utiliza una fibra laser de salida Lateral de 600 - micrones en un modo no contacto. La longitud de onda del láser es de 532 nm, que es absorbido preferentemente por la hemoglobina, lo que resulta principalmente en la ablación / Vaporización del tejido, con una fina capa de coagulación subyacente que proporciona hemostasia. El objetivo del procedimiento es vaporizar el adenoma prostático secuencialmente hacia afuera hasta que la cápsula quirúrgica quede expuesta y se cree un defecto dentro del parénquima prostático a través del cual fluirá la orina. La VLP puede ser menos eficaz en próstatas de mayor volumen y las expectativas de los pacientes deben estar en línea con esto. Se han descrito en la literatura una tasa de retratamiento del 27% a los tres años, la VLP puede ser preferible para los pacientes con complicaciones médicas que estén anticoagulados[1,2].

4. Técnicas ablativas alternativas

4.1 Aquabeam

Utiliza el principio de hidro disección para extirpar el parénquima prostático preservando estructuras colágenas como los vasos sanguíneos y la cápsula quirúrgica. Una corriente salina dirigida a alta velocidad realiza una ablación del tejido prostático sin generar energía térmica bajo guía de ultrasonido

transrectal en tiempo real. Una vez completada la ablación, la hemostasia se realiza con un catéter con balón de Foley con tracción ligera o diatermia o láser de baja potencia si es necesario[21].

Durante el seguimiento a largo plazo, la acuablación proporciona resultados funcionales no inferiores en comparación con la RTUP en pacientes con STUI y un volumen prostático de entre 30 y 80 mL. Es necesario un seguimiento adicional más largo plazo y de mayor calidad para evaluar mejor el valor clínico de la acuablación. Todavía existen preocupaciones sobre el manejo del sangrado y el cauterio del cuello de la vejiga a menudo se realiza al final del procedimiento.

4.2 Embolización arterial prostática

Utilizando punción de la arteria femoral o radial y guiado por una evaluación preoperatoria (mediante TC o RM) de la anatomía de la arteria pélvica, luego se realiza un microcateterismo super selectivo y una embolización en las arterias prostáticas para inducir la necrosis tisular[22].

4.3 Terapia térmica de vapor de agua por radiofrecuencia convectiva(REZUM®)

Utiliza radiofrecuencia para crear energía térmica a través de un chorro de vapor de agua que desencadena la necrosis prostática, se realiza en posición de litotomía, mediante cistoscopia una aguja de tratamiento administra inyecciones de vapor de agua que duran aproximadamente 9 segundos[23]. Por lo general, se necesitan de una a tres inyecciones para cada lóbulo lateral y se pueden administrar de una a dos inyecciones en el lóbulo medio (dependiendo del tamaño de la próstata). Ventajas importantes a destacar el procedimiento se puede realizar en un consultorio, la preservación de la función eréctil y eyaculatoria se demostró utilizando instrumentos de resultados validados como el IIEF y el Cuestionario de salud sexual masculina-Cuestionario de trastornos de la eyaculación[24].

Está contraindicado en aquellos con implantes como esfínteres urinarios y prótesis peneana, en aquellos pacientes anticoagulados es necesario suspender la medicación previa al procedimiento.

5. *Técnicas no ablativas*

5.1 Levantamiento uretral prostático (PUL)

El lifting uretral prostático es un abordaje mínimamente invasivo bajo anestesia local o general, debe considerarse como una opción de tratamiento en pacientes siempre y cuando el volumen de la próstata sea de 30-80cc[1] y se verifique la ausencia de un lóbulo medio obstructivo. En esta técnica los lóbulos laterales invasores se comprimen mediante pequeños implantes permanentes basados en suturas colocados bajo guía cistoscópica, lo que da como resultado una apertura de la uretra prostática que deja un canal anterior continuo a través de la fosa prostática, puede ofrecerse como opción de tratamiento a pacientes elegibles que deseen preservar la función eréctil y eyaculatoria.

5.2 Inyecciones intraprostáticas.

Se han inyectado varias sustancias directamente en la próstata para mejorar losSTUI, incluida la toxina botulínica A (BoNT-A), el triflutato de fexapotida (NX- 1207) y el PRX302. El principal mecanismo de acción de la BoNT-A es mediante la inhibición de la liberación de neurotransmisores de las neuronas colinérgicas. Los mecanismos de acción de los inyectables NX-1207 y PRX302 no se comprenden completamente, pero los datos experimentales sugieren atrofia de la próstata inducida por apoptosis con ambos fármacos.[2,25]

5.3 Implante de Dispositivo de nitinol temporal

El iTIND es un dispositivo de nitinol compuesto por tres puntales alargados y una valva de anclaje, bajo visualización directa el iTIND se despliega dentro de la uretra prostática en una configuración expandida, comprimiendo el tejido obstructivo, ejerciendo una fuerza radial que conduce a necrosis isquémica. El dispositivo iTIND se deja en su posición durante cinco días y se retira de forma ambulatoria mediante uretroscopia estándar [26].

Conclusiones

Gracias a la evolución de la tecnología, el tratamiento quirúrgico para la HPB a evolucionado trayendo nuevas alternativas, compitiendo con el "estándar de oro", brindando mayor seguridad y confianza al cirujano disminuyendo complicaciones quirúrgicas lo que se traduce en menos estancia hospitalaria, disminución de costos hospitalarios y mejor recuperación. Estas "nuevas" técnicas requieren como las anteriores una curva de aprendizaje exitosa para imponerse en el tiempo.

Bibliografía

1. Symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: aua guideline (Published 2021; Amended 2023)

2. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (luts)- update april 2024

3. Issa, M.M. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. J Endourol, 2008. 22: 1587. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721041

4. Rassweiler, J., *et al.* Bipolar transurethral resection of the prostate-- technical modifications and early clinical experience. Minim Invasive TherAllied Technol,2007. 16:11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17365673

5. Alexander CE, Scullion MMF, Omar MI, Yuan Y, Mamoulakis C, N'Dow JMO, Chen C, Lam TBL. Reprint - Bipolar vs. monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction: A Cochrane review. Can Urol Assoc J. 2020 Dec;14(12):423-430. doi: 10.5489/cuaj.6464. PMID: 32569563; PMCID: PMC7704097.

6. Paúl E. Díaz, Héctor A. Díaz, Antonio Escobar, María Y. López, Fernando P. Rodríguez. E y Paúl. E Escovar La Riva, Resección transuretral con evacuación simultánea de fragmentos, Secretos en Endo urología y Laparoscopia Urológica, 2007

7. Hashim H, Worthington J, Abrams P, Young G, Taylor H, Noble SM, Brookes ST, Cotterill N, Page T, Swami KS, Lane JA; UNBLOCS Trial Group. Thulium laser transurethral vapor section of the prostate versus transurethral resection of the prostate for men with lower urinary tract symptoms or urinary retention UNBLOCS): a randomized controlled trial. Lancet. 2020 jul 4;396(10243):50-61. doi: 10.1016/S0140- 6736(20)30537-7. PMID: 32622397; PMCID: PMC7339133.

8. Misop Han, Harold J. Alfert, Alan W.Partin, Prostatectomía retropúbica y supra púbica a cielo abierto, Campbell Urología

9. Aho T, Armitage J, Kastner C. Anatomical endoscopic enucleation of the prostate: The next gold standard? ¡Yes! *Andrologia*. 2020;00: e13643. https://doi. org/10.1111/and.13643

10. Ahyai SA, Chun FK, Lehrich K et al. Transurethral holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate and simple open prostatectomy--which procedure is faster? JUrol 2012;187(5):1608-1613.

11. Gilling, P.J., *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. BJU Int, 2012. 109: 408. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883820

12. Michalak J, Tzou D, Funk J. HoLEP: the gold standard for the surgical managemen tof BPH in the 21(st) Century. Am JClin ExpUrol2015;3.

13. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A et al. A systematic review and meta- analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. Eur Urol 2015;67

14. Das AK, Han TM, Hardacker TJ. Holmium laser enucleation of the

prostate (HoLEP): size-independent gold standard for surgical management of benign prostatic hyperplasia. Can J Urol. 2020 Aug;27(S3):44-50. PMID: 32876002.

15. Gkolezakis, V.; Somani, B.K.; Tokas, T. Low- vs. High-Power Laser for Holmium Laser Enucleation of Prostate. *J. Clin. Med.* 2023, *12*, 2084. https://doi.org/10.3390/ jcm12052084

16. HerrmannTRW,BachT,ImkampF,etal.Thuliumlaserenuclea- tion of the prostate (ThuLEP): Transurethral anatomical prosta- tectomy with laser support. Introduction of a novel technique for the treatment of benign prostatic obstruction. World J Urol. 2010;28(1):45-51.

17. Bach T, Muschter R, Sroka R, et al. Laser treatment of benign prostatic obstruction: Basics and physical differences. Eur Urol. 2012;61(2):317- 325.

18. Bozzini G, Berti L, Maltagliati M, et al. Current evidence of ThuLEP for BPH: A review of literature. Turk J Urol. 2021; 47(6): 461-469

19. Geavlete, B., *et al.* Bipolar plasma enucleation of the prostate vs open prostatectomy in large benign prostatic hyperplasia cases - a medium term, prospective, randomized comparison. BJU Int, 2013. 111: 793. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23469933,

20. Zhu, L., *et al.* Electrosurgical enucleation versus bipolar transurethral resection for prostates larger than 70 ml: a prospective, randomized trial with 5-year followup. J Urol, 2013. 189: 1427. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123549

21. MacRae, C., *et al.* How I do it: Aquablation of the prostate using theAQUABEAMsystem. Can J Urol, 2016.23: 8590.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995858

22. Carnevale FC, Antunes AA, da Motta Leal Filho JM, et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: pre-liminary results in two patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33(2): 355e61.

23. Dixon CM, Cedano ER, Pacik D, Vit V, Varga G, Wagrell L, et al.

Two-year results after convective radiofrequency water vapor thermal therapy of symptomatic benign prostatic hyperplasia. Res Rep Urol 2016; 8:207e16.

24. McVary, K.T., *et al.* Erectile and Ejaculatory Function Preserved with Convective Water Vapor Energy Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. J Sex Med, 2016. 13: 924.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27129767

25. Magistro, G., *et al.* New intraprostatic injectables and prostatic urethral liftfor male LUTS.Nat Rev Urol, 2015.12: 461.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195444

26. Juan V.A. Franco, Pablo Tesolin, Jae Hung Jung,Update on the management of benign prostatic hyperplasia and the role of minimally invasive procedures, Prostate International,Volume 11, Issue 1, 2023,Pages 1-7, ISSN 2287-8882, https://doi.org/10.1016/j.prnil.2023.01.002.

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.6

CAPÍTULO 5.

Epidemiología, Etiología y Diagnóstico del Cáncer de Próstata.

Dr. Luis Guaiquirían, Dr. Leonardo D. Borregales M., Dr. Rafael Sánchez Salas, Dr. Víctor Gómez, M. Dr. Simón Paz Ivanov.

5 Epidemiología del Cáncer de Próstata:

De acuerdo a Cifras de la Organización Mundial de la Salud el Cáncer es la primera o segunda causa de muerte antes de los 70 años en 112 de 183 países y ocupa la tercera o 4 causa de muerte en otros 25 países. (1)

El cáncer de próstata representa el segundo cáncer más común a nivel mundial, solo detrás del cáncer de piel no melanoma. La incidencia del cáncer de próstata varía geográficamente, siendo más alta en Norteamérica, Europa, Australia, Suramérica y el Caribe. (2)

Un ejemplo claro de un grupo afectado por la enfermedad son los Afroamericanos, quienes tienen una incidencia más alta y una mortalidad mayor, presentando diagnósticos a edades más tempranas, en comparación a hombres Caucásicos americanos. (3) En EE.UU., los Afroamericanos tienen una mortalidad dos veces mayor y una incidencia 60% mayor que el resto de la población. (4)

Globalmente, se estima que en el 2020 hubo aproximadamente 1.414.259 nuevos casos de cáncer de próstata y 375.304 muertes relacionadas con la enfermedad; siendo la principal causa de muerte por cáncer en un cuarto de los países de la población mundial. (2)

Dada la introducción y amplia adopción del antígeno prostático específico (PSA) la mortalidad asociada al cáncer de próstata se redujo a la mitad entre 1993 y 2013, sin embargo, entre el 2016 a 2020, la disminución se redujo a poco más de medio punto porcentual al año, probablemente debido a diagnósticos en etapas avanzadas. En Venezuela, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la tasa de incidencia estandarizada por edad de cáncer de próstata para el 2020 fue entre 45 a 68.5 casos por 100,000 hombres, solo sobrepasados por Brasil y comparables

por países del caribe como Barbados, Haití , Jamaica y partes del sur de África. (5)

Por otro lado, para la sociedad Anticancerosa de Venezuela, el cáncer de próstata representa la principal causa de muerte por cáncer en hombres en nuestro país, por encima del cáncer de pulmón y cáncer Colo-rectal con un total de 3.792 fallecidos para el 2022. (6)

Es de hacer notar que no disponemos de acceso a las estadísticas en fechas recientes sobre incidencia y mortalidad por cáncer por parte del MPPS (Ministerio del Poder Popular para la Salud) ni del INE (Instituto Nacional de estadísticas); sin embargo, según proyecciones de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela, la tasa de incidencia aumentaría de 46.01 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en 2019, a 52.79 casos por cada 100.000 habitantes en 2023, y la tasa cruda de mortalidad para este mismo año, se ubicaría en 23.64 por cada 100.000 habitantes.(7)

Los estados con mayor incidencia a nivel nacional en esta proyección serian Sucre, La Guaira y Nueva Esparta, seguidos de Aragua y Mérida y la mortalidad estimada por estado sería mayor en los estados: Distrito Capital, La Guaira y Sucre. (7)

	2023	
Entidad federal	Incidencia	Tasa cruda de incidencia
La Guaira	147	79,06
Sucre	457	77,28
Nueva Esparta	195	74,83
Aragua	629	64,33
Mérida	329	61,55

Tabla 1. Entidades Federales con mayor incidencia de Cap proyectada 2023 según SAV.

	2023	
Entidad federal	Mortalidad	Tasa cruda de mortalidad
La Guaira	60	32,27
Sucre	189	31,96
Distrito Capital	305	29,16
Aragua	276	28,23
Apure	83	24,96

Tabla 2. Entidades Federales con mayor Mortalidad de Cap proyectada 2023 según SAV.

5.1. Factores de riesgo:

1. **Edad**: La edad constituye un factor de riesgo predominante y no modificable. A medida que los hombres envejecen, su riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta notablemente. Según fuentes del registro central de cáncer del MPPS la mayoría de los casos de Cáncer de próstata diagnósticados en Venezuela ocurren a partir de los 60 años; lo cual es consistente con data presentada en los registros anuales de la incidencia de cáncer en otras latitudes, como Estados Unidos, por ejemplo. (8)

5.1.2. Antecedentes Familiares:

La predisposición genética juega un papel crucial en el desarrollo del Cáncer de próstata. Los hombres con familiares de primer grado (padre o hermano) que han sido diagnosticados con cáncer de próstata tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar la enfermedad.

Cabe destacar que no solo debe interrogarse la línea masculina en cuanto a antecedentes familiares, sino también antecedentes en la línea femenina de casos como cáncer de mamá, ovario, páncreas y melanoma los cuales han sido asociados en mutaciones de pacientes con BRCA1 y 2. La literatura sugiere que solo aproximadamente el 12% de los cánceres de próstata son atribuibles a causas de mutaciones de la línea germinal. Estas mutaciones de la línea germinal en genes de reparación del ADN fluctúan entre 4.6% en pacientes con cáncer de próstata localizado hasta 12-16% en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Actualmente los genes establecidos con mayor prevalencia en

pacientes con mutaciones de la línea germinal son el BRCA2, ATM, BRCA1, CHEK2 .(9)

5.1.3 Raza y Etnia:

La raza también influye en el riesgo de cáncer de próstata. Los hombres afroamericanos tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de próstata en comparación con otros grupos raciales o étnicos. Además, presentan tasas de mortalidad más altas en comparación con hombres de raza caucásica. (10) La razón exacta de esta disparidad racial aún está siendo investigada, y puede estar relacionada con factores genéticos y socioeconómicos. La Literatura actual argumenta que en pacientes afroamericanos cuyo diagnóstico y tratamiento es similar al ofrecido a pacientes de otras razas la sobrevida libre de enfermedad es similar. (11)

5.1.4 Dieta y Obesidad:

La dieta y la obesidad se han vinculado con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de próstata. (9) El consumo de carnes procesadas ha sido vinculado con el desarrollo de cáncer de próstata. (12)

Igualmente, un metaanálisis de 280.199 pacientes demostró que el riesgo de muerte por cáncer de próstata se eleva 9% por cada incremento de 5 kg/m2 en el índice de masa corporal. Se cree que los ácidos grasos saturados y la inflamación crónica asociada con la obesidad pueden desempeñar un papel en el crecimiento de las células cancerosas en la próstata. Otras teorías sugieren que en pacientes obesos en cuyo caso existe un volumen total plasmático elevado el PSA está "diluido" y por ende de menor utilidad. (13)

5.1.5 Exposición a Agentes Ambientales:

Aunque la relación entre la exposición a agentes ambientales y el cáncer de próstata no está completamente establecida, algunos estudios sugieren que la exposición a ciertos productos químicos y toxinas ambientales podría aumentar el riesgo. Por ejemplo, la exposición ocupacional a cadmio o hidrocarburos aromáticos policíclicos ha sido objeto de investigación en relación con el cáncer de próstata. (14)

5.2 Diagnóstico del Cáncer de Próstata:

En la actualidad el algoritmo clínico seguido para la detección temprana del cáncer de próstata se basa en la medición en sangre del antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en Inglés), en conjunto con el examen digital rectal, generalmente seguido de la obtención de una resonancia magnética multiparamétrica de próstata y biopsia prostática, generalmente guiada por fusión de imágenes.

5.2.1 Evaluación inicial con Antígeno Prostático Especifico (PSA):

El antígeno prostático específico (PSA) es una proteína encargada de la licuefacción del líquido seminal en la próstata. Se ha convertido en el biomarcador más fidedigno para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. A partir de los años 1990 su utilización como examen médico de base para la detección temprana del cáncer de próstata en pacientes asintomáticos, causó una significativa disminución de la incidencia de cáncer de próstata metastásico, así como una reducción de aproximadamente 30% de la mortalidad de este. (15)

Es importante destacar que el PSA es una molécula estrictamente sintetizada por la glándula prostática en un 97% pero existen otras estructuras adyacentes responsables de producir el 3% restante, entre ellas: las glándulas periuretrales de Cowper. (16)

El PSA en su totalidad está conformado por dos elementos: una fracción libre y otra unida a proteínas plasmáticas. (16)

El valor del antígeno prostático total normal dependerá de múltiples factores entre ellos el rango etario en que se encuentre el individuo y en consecuencia el volumen glandular que incrementará de forma progresiva a partir de la cuarta década de la vida.

Se considera un valor normal de PSAt un rango comprendido entre 0.0 a 2.5 ng/mL; toda cifra ubicada en un rango entre 2.5ng/mL y 10 ng/mL será considerada como zona gris y se deberán utilizar otros recursos para determinar si esta elevación se le atribuye a la presencia de un CAp incipiente o a otras causas que justifiquen la misma. Un antígeno prostático total mayor de 10 ng/ml tendrá un elevado nivel de sospecha, existiendo una probabilidad de hasta 50% de presentar Cap. (17)

En la tabla anexa se correlacionan los distintos rangos de PSAt con el riesgo de presentar CAP y riesgo de CAp clínicamente significativo.(18)

Nivel de PSA (ng/ml)	Riesgo de Cap (%)	Riesgo de Cap ≥ ISUP 2 (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Tabla 3. Riesgo de CAP en pacientes con cifras de PSAt bajas

Como se mencionó anteriormente, En aquellos pacientes que se encuentren en la denominada zona gris, se deberá determinar si la elevación del antígeno prostático total es atribuida a un Cap u otra condición, por lo que debemos valernos de las cifras de psa libre para establecer la relación PSA libre/total.

5.2.2 Relación PSA LIBRE /TOTAL

Este indicador implica el cociente entre las cifras de antígeno prostático libre, dividido entre el total y multiplicado por 100 para ser expresado en porcentaje. Existen discrepancias sobre el valor normal de esta relación, considerándose como normal a toda cifra ubicada entre 18%-20%. Porcentajes inferiores, sugieren la investigación para determinar la presencia de Cap.(19)

5.2.3 Factores que modifican las cifras de PSA total.

Los valores de antígeno prostático total pueden modificarse hacia el alza o hacia la baja dependiendo de múltiples factores entre los que se encuentran: toma de medicamentos como inhibidores de la 5 alfa reductasa que disminuirán su valor en un 50%; y factores que elevarán sus valores como lo es la presencia de prostatitis crónica, actividad sexual reciente, largos periodos de tiempo en posición sentada sobre el periné, instrumentación reciente de la vía urológica, y examen digital rectal reciente. Es de importancia conocer que, a mayor grado de

anaplasia del adenocarcinoma prostático, menor será la capacidad de elevar las cifras de PSAt debido a su indiferenciación, como también neoplasias malignas de próstata distintas al adenocarcinoma pueden cursar con cifras de PSA bajas. (17)

5.2.4 Cinética del antígeno prostático.

El comportamiento del antígeno prostático total a lo largo del tiempo puede ser evaluado a través de dos herramientas para poder determinar la causa de fluctuación del mismo sobre todo en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata ya establecido que estén o hayan sido sometidos a algún tipo de tratamiento activo y también como diagnóstico en aquellos pacientes con incremento súbito del PSAt con respecto a valores anteriores. Entre ellos se encuentran: Velocidad del PSA y tiempo de duplicación del PSA.

5.2.5 Velocidad del PSA.

Requiere de la medición de múltiples cifras de antígeno prostático total a través del tiempo. Un aumento rápido puede indicar la presencia de una forma agresiva de CAP. (20)

5.2.6 Tiempo de duplicación del PSA.

Representa el tiempo que transcurre para que el antígeno prostático específico duplique su valor. Habitualmente se determina mediante una ecuación resultante de dividir el logaritmo de 2 (0.693) por la pendiente de la regresión lineal del logaritmo del APE en el tiempo. (21)

5.2.7 Examen digital rectal:

Aun y cuando el examen digital rectal (EDR) se ha utilizado extensamente para el diagnóstico y pesquisa del cáncer de próstata, su utilidad clínica se ha debatido en relación con las pruebas más modernas.

Aunque el EDR y el PSA son en cierta medida complementarios y su uso combinado puede aumentar la tasa general de detección de cáncer, estudios demuestran que el EDR tiene utilidad limitada como prueba complementaria. En un estudio de detección multicéntrico de 6630 hombres, la tasa de detección de cáncer de próstata fue del 3.2% para el EDR, 4.6% para el PSA y 5.8% para ambos métodos combinados. Solo el 18% de los cánceres fueron detectados únicamente por el EDR.

En otro estudio, el valor predictivo positivo (VPP) de un EDR sospechoso con un nivel de PSA normal fue del 10%, mientras que el VPP de un EDR normal con un nivel de PSA elevado fue del 24%. (22) Por otro lado, un grupo significativo apoya la continuidad de este examen físico dado el fácil uso, información clínica y valor predictivo. Okotie y colaboradores demostraron, que una proporción sustancial de los cánceres detectados solo mediante el EDR presentaban características clínicamente agresivas: el 20% no estaba confinado a un órgano en la prostatectomía radical y casi el 20% tenía un puntaje de Gleason de 7 o más. Además, Gosselaar *et al*. confirmo que el VPP de un EDR anormal en hombres con un nivel de PSA ≤ 3 ng/mL es del 48%, aproximadamente el doble que el VPP para un PSA de 4-10 ng/mL.(22)

Aun así, el EDR forma parte de la evaluación integral del paciente urológico, ya que se puede evaluar otras condiciones como crecimiento prostático y prostatitis.

5.2.8 Marcadores biológicos.

El uso del PSA para la detección temprana del cáncer de próstata reduce la mortalidad específica por cáncer. Sin embargo, debido a la limitada especificidad del PSA para el cáncer clínicamente significativo (Grupo de Grado [GG] ≥2), la detección conlleva riesgos sustanciales, incluyendo frecuentes biopsias de próstata innecesarias y la detección excesiva de cánceres no agresivos. Con ese fin, se han propuesto biomarcadores en suero y orina con una especificidad mejorada para el cáncer de GG ≥2 para su uso clínico después del PSA. Entre ellos los más comúnmente utilizados son:

i. Índice de Salud Prostática (PHI).

PHI combina tres marcadores: PSA total, PSA libre y [-2]proPSA, en una fórmula matemática que mejora significativamente la especificidad en la detección del cáncer de próstata en comparación con el PSA solo[4]. Estudios han demostrado que la prueba PHI tiene un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.76, que es más alta que la AUC para PSA total (0.63) y PSA libre (0.57), lo que indica un mejor rendimiento diagnóstico general. (23)

- Composición: Combina PSA total, PSA libre y [-2]proPSA (una isoforma del PSA).
- Tipo de Prueba: Análisis de sangre.
- Requiere DRE: No.
- Costo Aproximado: $150-$350.

Sensibilidad: Mayor que el PSA total, con mejor discriminación para csPCa.

PPV: 31-50%, dependiendo del valor de corte utilizado.

ii. 4Kscore Test.

El 4Kscore proporciona una evaluación cuantitativa del riesgo individual de cáncer de próstata de alto grado. Dicho examen, ha demostrado la posibilidad de reducir el número de biopsias innecesarias al proporcionar una puntuación de riesgo para el cáncer de alto grado.

Estudios han demostrado que El 4Kscore posee una mayor discriminación (AUC 0.82) y beneficio neto en comparación con un modelo modificado de la Calculadora de Riesgo de Prevención de Cáncer de Próstata 2.0. También se ha identificado una posible reducción del 30-58% en el número de biopsias con un diagnóstico tardío en solo el 1.3-4.7% de los casos de PCa Gleason ≥7, dependiendo del umbral utilizado para la biopsia. (24)

- Composición: Mide cuatro niveles de proteínas calicreínas (PSA total, PSA libre, PSA intacto y calicreína humana 2) combinados con información clínica.
- Tipo de Prueba: Análisis de sangre.
- Requiere DRE: No.
- Costo Aproximado: $400-$700.
- Sensibilidad: Hasta 90% para la detección de cáncer de próstata de alto grado.
- PPV: Alrededor de 20-40%, dependiendo del umbral de riesgo.

iii. Antígeno del Cáncer de Próstata 3 (PCA3).

El gen PCA3 es un ARN no codificante mapeado en el cromosoma 9q21-22 que originalmente se descubrió que era altamente específico para el tejido del cáncer de próstata en comparación con el tejido prostático normal. (25) Estudios han demostrado que la prueba PCA3 ofrece una especificidad mejorada en comparación con las pruebas tradicionales de antígeno específico de próstata (PSA), igualmente han demostrado que dicho examen puede reducir las biopsias innecesarias hasta en un 40% en comparación con la prueba de PSA sola. (26)

- Composición: Un ARN no codificante sobre expresado en células de cáncer de próstata, detectado en la orina después de un examen rectal digital.

- Tipo de Prueba: Análisis de orina.
- Requiere DRE: Sí, se realiza un DRE para liberar el ARN PCA3 en la orina antes de la recolección.
- Costo Aproximado: $300-$450.
- Sensibilidad: 66-69% para csPCa.
- PPV: Aproximadamente 33-40%.

iv. SelectMDx.

La prueba SelectMDx, se implementó con la finalidad, de predecir la presencia de PCa de alto grado (puntuación de Gleason ≥ 7 (GS7)) en la biopsia. El modelo de predicción utilizado incluye un puntaje de riesgo molecular basado en los niveles de ARNm urinario obtenido después del examen rectal digital (ERD) del gen homeobox C6 (HOXC6) y del gen homeobox 1-distal menos (DLX1) combinado con variables clínicas como el resultado del ERD, la edad y la densidad del PSA. La prueba está destinada a ser utilizada en pacientes con un nivel de PSA anormal para ayudar en la estratificación de pacientes para la biopsia, evitando así las biopsias.

Además, utilizar la prueba SelectMDx para seleccionar pacientes para la resonancia magnética multiparamétrica (RMMp) es otra estrategia sólida, especialmente en situaciones con acceso limitado a la RMMp. Haese *et al*. validaron la prueba SelectMDx en una cohorte multicéntrica de hombres en espera de la biopsia inicial. De todos los pacientes, el 35% tuvo un resultado negativo en la prueba SelectMDx, de los cuales el 95% de las biopsias no mostraron PCa o PCa GG1 (Grado grupo 1).

En el subgrupo que incluía pacientes con niveles de PSA <10 ng/mL, el 44% de todos los casos mostraron un resultado negativo en la prueba SelectMDx. De estos pacientes, nuevamente, el 95% de las biopsias no mostraron PCa o PCa GG1. Por lo tanto, el 53% de las biopsias innecesarias (biopsias que indican PCa no existente o GG1) podrían haberse evitado al utilizar la prueba SelectMDx como una herramienta de decisión para realizar una biopsia. (27)

- Composición: Mide la expresión de ARNm de los genes HOXC6 y DLX1 en la orina.
- Tipo de Prueba: Análisis de orina.

- Requiere DRE: Sí, se realiza un DRE para liberar células en la orina.
- Costo Aproximado: $300-$500.
- Sensibilidad: Aproximadamente 91% para la detección de cáncer de alto grado.
- PPV: 20-27% para csPCa.

v. ExoDx Prostate (IntelliScore) - EPI Test.

El EPI test utiliza una combinación de factores clínicos y niveles de expresión génica en muestras de orina obtenidas después del examen rectal digital (ERD) para calcular un puntaje de riesgo. En un estudio prospectivo, aleatorizado, ciego, de dos brazos que incluyó 1094 pacientes con 72 urólogos de 24 consultas de urología. La obtención del EPI test, llevó a la detección de un 30% más de CsPCa en comparación PSA o DRE positivo solo. En general, el 68% de los urólogos informaron que la prueba EPI influyó en su decisión de biopsia. La principal razón para no cumplir con los resultados de EPI fue el aumento del PSA.(28)

- Composición: Mide tres biomarcadores de ARN exosomal (ERG, PCA3, SPDEF) en la orina.
- Tipo de Prueba: Análisis de orina.
- Requiere DRE: No.
- Costo Aproximado: $500-$900.
- Sensibilidad: 92% para cáncer de próstata de alto grado.
- PPV: 27-36%.

Notas: Prueba no invasiva que proporciona información adicional para decidir sobre la necesidad de una biopsia. Costosa y variable en la cobertura del seguro.

vi. MiPS (Michigan Prostate Score).

- El Michigan Prostate Score (MIPS) es una herramienta de evaluación de riesgos desarrollada para ayudar en la decisión de realizar una biopsia de próstata. Estudios han demostrado que el MIPS puede ayudar a reducir el número de biopsias innecesarias al identificar de manera más precisa a los pacientes con bajo riesgo de cáncer de próstata agresivo. Por ejemplo, un estudio encontró que el MIPS tenía una sensibilidad del 98% y una especificidad del 33%

- para detectar cáncer de próstata de alto grado, lo que condujo a una reducción significativa en biopsias innecesarias. (29)Composición: Combina PSA sérico, PCA3 urinario y fusión génica TMPRSS2:ERG.
- Tipo de Prueba: Análisis de orina.
- Requiere DRE: Sí, se realiza un DRE antes de la recolección de orina.
- Costo Aproximado: $300-$600.
- Sensibilidad: Aproximadamente 80% para cáncer de alto grado.
- PPV: 20-30%.

Notas: Integra marcadores genéticos con pruebas tradicionales de PSA para mejorar la precisión. Requiere DRE antes de la recolección de la muestra.

vii. ConfirmMDx.

ConfirmMDx es un ensayo epigenético utilizado en la detección y manejo del cáncer de próstata, especialmente en hombres que han tenido una biopsia de próstata negativa pero que aún están en riesgo de tener la enfermedad. Esta prueba analiza patrones de metilación del ADN en el tejido de la biopsia de próstata para detectar cáncer oculto que podría haber sido pasado por alto durante el examen histopatológico inicial.

Es particularmente útil para identificar casos donde el cáncer de próstata podría haber sido pasado por alto en la biopsia inicial. Esto se logra detectando cambios en la metilación del ADN en genes como GSTP1, APC y RASSF1, que están asociados con el cáncer de próstata. Estos cambios en la metilación pueden indicar la presencia de cáncer incluso en muestras de biopsia histológicamente negativas. (30)

Después de la validación en cohortes europeas y estadounidenses, en las que todos los pacientes tuvieron dos biopsias consecutivas dentro de un período de 24-30 meses, ConfirmMDx alcanzó un valor predictivo negativo (VPN) de 88-90% en comparación con el 70% de la histopatología sola. (31)

- Composición: Prueba epigenética que detecta la metilación del ADN de los genes GSTP1, APC y RASSF1 en el tejido de biopsia prostática.
- Tipo de Prueba: Análisis de tejido (biopsia).
- Requiere DRE: No aplica.
- Costo Aproximado: $2,000-$3,500.

- Sensibilidad: Alta, hasta 70% para biopsias repetidas.
- PPV: Mejora la detección en biopsias previamente negativas.

5.2.1 Test de alteraciones genéticas.

El cáncer corresponde a una serie de enfermedades heterogéneas, producto de alteraciones en la cadena de ADN que conllevan a la división celular incontrolada, la capacidad de invasión local, generar la formación de nuevos vasos (angiogénesis) y por último viajar e invadir locaciones a distancia (metástasis).

Existen genes que codifican proteínas que reconocen y reparan el daño de la cadena de ADN, capaz de producir y desarrollar una neoplasia maligna, participando en una vía conocida como vía de la reparación por combinación homologa, de los cuales destacan BRCA1/2, ATM, CHEK2 y NBN. Su alteración predispone al individuo a desarrollar formas de cáncer más agresiva.

Mas del 20% de los hombres diagnósticados con Cáncer de Próstata tienen antecedentes paternos o de hermanos con el mismo diagnóstico.(32) La presencia de algún familiar directo afectado aumenta el riesgo de Cáncer de Próstata hasta 2 veces. (33)

La edad de diagnóstico del Cáncer de Próstata es un factor de riesgo importante, tener un Familiar menor de 60 años, en el momento del diagnóstico, aumenta el riesgo de Cáncer de Próstata 2,5 veces. El riesgo relativo es de 5,7 cuando si se tienen dos o más familiares menores de 60 años, con diagnóstico de Cáncer de Próstata y de 3,7 cuando hay dos o más familiares pero el momento de diagnóstico fue por encima de los 60 años. (34)

La Genética detrás de la predisposición familiar y los síndromes hereditarios de Cáncer de Próstata es compleja. (35) Se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar Cáncer de Próstata, o desarrollar Cáncer de Próstata avanzado/metastásico con o sin historia familiar, variantes de genes implicados en la reparación de las discordancias del ADN, en particular BRCA1/2, ATM, CHEK2 y NBN.

Una revisión de Pritchard et al. de 692 hombres con Cáncer de Próstata metastásico, reveló una variante del gen de reparación del ADN de la línea germinal en el 11,8% de todos los hombres, incluidos BRCA1/2, ATM, CHEK2,

PALB2 y RAD51D. (36) Estos hombres no fueron seleccionados por su edad en el momento del diagnóstico o su estado de Historia Familiar.

En hombres con Cáncer de Próstata localizado, se encontró una frecuencia más baja de variante del gen de reparación del ADN de la línea germinal del 4,6 %; (sin embargo, cuando se agruparon específicamente los hombres según los criterios de riesgo de la NCCN, el 2 % de los hombres con riesgo intermedio bajo tenían variantes de la línea germinal en los genes de reparación del ADN). Se ha demostrado que los hombres que portan variantes de la línea germinal en BRCA2 con enfermedad metastásica tienen respuestas superiores a la quimioterapia con platino, lo que indica la importancia emergente de conocer el estado de la variante de un paciente, especialmente si presenta enfermedad avanzada o metastásica.

Nicolosi et al. realizaron un estudio transversal de 3607 hombres con Cáncer de Próstata no seleccionados por Historia Familiar, edad o estadio de la enfermedad referidos a genética clínica para pruebas de línea germinal entre 2013 y 2018. Encontraron que el 17,2% de los hombres portaban variantes patógenas de la línea germinal, de los cuales el 30,7% eran de las variantes BRCA1/2, el 4,5% se debió a HOXB13, el 14,1% a CHEK2 y el 9,6% a ATM . (37)

En un análisis de una cohorte europea de hombres con una Historia Familiar de Cáncer de Próstata en el Estudio Genético del Cáncer de Próstata del Reino Unido (UKGPCS), se encontró que el 7,3% de los pacientes con Cáncer de Próstata, con una Historia Familiar positiva (de tres casos de Cáncer de Próstata) tenían una enfermedad patógena variante de línea germinal. La variante más frecuente fue la BRCA2 (28,57% de todas las variantes) y, lo que es más importante, hubo una asociación significativa entre el estado de portador de la variante genética y la enfermedad ganglionar y metastásica. (38)

El Estudio IMPACT (Identificación de Hombres con Predisposición Genética al Cáncer de Próstata: detección dirigida a hombres con mayor riesgo genético y controles; http://impact.icr.ac.uk/) es un estudio multicéntrico internacional que evalúa la detección selectiva de Cáncer de Próstata en Hombres con mutaciones BRCA1/2 y tiene como objetivo fundamental evaluar la utilidad del cribado de PSA para detectar Cáncer de Próstata clínicamente significativo (definido como enfermedad de riesgo intermedio o alto (39), la incidencia de Cáncer de Próstata, el VPP de la biopsia utilizando un valor inferior de PSA total de 3 ng/dl y las características del tumor para establecer si la

detección temprana de PSA detecta una enfermedad clínicamente significativa en hombres que expresan el gen BRCA 1/2 en comparación con aquellos que no la expresan. Demostraron luego de 3 años de seguimiento que el PSA detecto más canceres de Próstata clínicamente significativo y de evolución más grave en los hombres con mutaciones BRCA2 en comparación con aquellos hombres que no la presentaban, por lo tanto, recomiendan prueba sistemática de PSA en aquellos hombres que expresen el BRCA 2 en estudios genéticos. (40)

Las pautas actuales de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en Inglés) para las pruebas genéticas de la línea germinal en hombres con Cáncer de Próstata recomiendan que los médicos consideren las pruebas genéticas en enfermedades de alto riesgo, independientemente de los antecedentes familiares o de enfermedades de menor riesgo cuando hay una fuerte historia familiar de CaP, que es definido como un hermano o padre o varios miembros de la familia diagnósticados menores de 60 años, o para aquellos con ≥3 cánceres en la misma familia.(39)

Dentro de las indicaciones para la realización del estudio de las alteraciones genéticas se encuentran (41)

- CAp de alto riesgo, muy alto riesgo, localmente avanzado o metastásico, indistintamente de la presencia de antecedentes familiares.
- Ancestros judíos Azhkenazis.
- Antecedente personal de cáncer de mama.
- Cap de riesgo intermedio con patrón histológico cribiforme.
- Antecedente personal de cáncer pancreático exocrino, colorrectal, gástrico, melanoma, tracto urinario superior, glioblastoma, colangiocarcinoma e intestino delgado.

5.2.9 Resonancia Magnética.

Antecedentes.

El problema del uso de la RM durante su etapa inicial se debió a sus altos costos y tiempos prolongados para su realización, además de que sólo permitía utilizar secuencias morfológicas con resonadores con potencia muy baja por lo que la resolución de las imágenes no era óptima.

Por esta razón, durante la década de los 90, surgieron otros métodos que permitieron complementar los hallazgos obtenidos por las secuencias

morfológicas: entre los que se encuentran el realce por contraste dinámico, la difusión y la espectroscopia, aumentando la precisión diagnóstica de este estudio.

Sin embargo, en el año 2007 la fundación Ad Me Tech, identificó impedimentos críticos para la amplia aceptación y uso de la RM tales como: la excesiva variación entre las técnicas de obtención de imágenes, en la interpretación y reportes de los estudios, creándose el International Prostate MRI working group, en donde se establecerían los primeros lineamientos para estandarizar la técnica y su interpretación. (42)

La primera versión de lo que hoy conocemos como Prostate Imaging Report and Data System (PIRADS V1) fue publicada el año 2012, en un esfuerzo en conjunto entre el Colegio Americano de Radiólogos (ACR) y la Asociación Europea de Radiología Urogenital (ESUR) estableciendo 3 protocolos para la detección, estadificación inicial y evaluación del compromiso ganglionar y óseo. Se creo un puntaje del 1 al 5 que relacionó la probabilidad que tiene un paciente de presentar un Cap clínicamente significativo en cada secuencia obtenida por RM, con la posterior sumatoria y calificación final para la conclusión del estudio. (43)

Posteriormente una versión mejorada: el (PIRADS V2) salió a la luz pública, simplificando la interpretación de cada secuencia y estableciéndose una secuencia dominante para la evaluación de cada zona de la próstata. Ambas versiones fueron evaluadas entre sí en un metaanálisis en donde PIRADS V2 presento una sensibilidad y especificidad de 0,95 y 0,73 en comparación con PIRADS V1 0,88 Y 0,75 respectivamente. (44)

Por último, la versión actual: el PIRADS V2.1 se publicó en 2019, teniendo como objetivos principales: establecer los parámetros mínimos aceptables para la realización de la Resonancia magnética multiparamétrica de próstata (RMmp); para simplificar y estandarizar la terminología y contenido de los reportes radiológicos; facilitar la data de la RMmp para realizar una biopsia dirigida y desarrollar categorías que agrupen grupos de sospecha o riesgo de Cap que permitan seleccionar pacientes para biopsia y manejo (por ejemplo observación vs intervención inmediata). El uso de la espectroscopia en esta versión dejo de ser recomendada de manera rutinaria.(45)

Definición.

La resonancia magnética multiparamétrica de próstata (RMmp) es un estudio que permite evaluar a la glándula prostática, las vesículas seminales y sus tejidos adyacentes utilizando distintas secuencias o parámetros que incluyen: La anatómica con las imágenes ponderadas en T2 (T2W); la evaluación fisiológica y funcional que reúne las secuencias de difusión (DWI) y sus derivados coeficientes de difusión aparente (mapas de ADC) y el realce por contraste dinámico (DCI) (45)

Parámetros empleados.

Como su nombre lo indica, La RMmp utiliza múltiples parámetros que permiten evaluar los aspectos anatómicos y fisiológicos de la glándula prostática. A continuación, se expondrá una breve reseña de cada uno de ellos, con sus fundamentos físico-químicos y cuál es el objetivo de cada uno de ellos.

Secuencia ponderada en T2 (T2W).

Esta secuencia es fundamental en la RMmp, ya que permite definir la anatomía zonal de la próstata. Las imágenes en T2 reflejan el contenido de agua que tienen los distintos tejidos, hecho que está estrechamente relacionado con la celularidad. Cada zona de la próstata tendrá una señal que la caracteriza, según su conformación histológica: Por ejemplo, la zona periférica (ZP) rica en conductos glandulares, adopta un aspecto hiperintenso en T2W. Por otro lado, la zona transicional (ZT), que se va desarrollando después de la pubertad a través de los procesos de hiperplasia estromal y epitelial, presenta una alta densidad celular, observándose heterogéneamente hipointensa. En último lugar, el estroma fibromuscular anterior (EFA), rico en tejido conectivo y pobre en celularidad, adopta un aspecto hipointenso homogéneo.(46)

En el cáncer de próstata, esta disposición cambia ya que este presenta alta celularidad y bajo contenido de agua, de esta forma, en la ZP los focos de Cap podrán observarse hipointensos, rodeados de la ZP no comprometida de aspecto hiperintensa. La evaluación de la ZT es más compleja ya que esta es variable entre cada próstata, además de adoptar una señal heterogénea en T2W, teniendo que identificar la presencia nódulos que tengan alteraciones en la disposición de un halo hipointenso que los rodea: si el halo no es continuo o existen disrupciones en su morfología, es sospechoso de estar comprometido por CAP. La secuencia T2W demanda en la evaluación morfológica de los nódulos

de la ZT, conformando la primera secuencia en dar puntaje para la clasificación PIRADS de la ZT (46).

Difusión y mapa de ADC (DWI/ADC).

Las imágenes ponderadas en difusión (DWI) evalúan el movimiento de las moléculas de agua dentro de los tejidos (no evalúan anatomía). En una glándula normal, esto ocurre sin restricción relativa; sin embargo, en presencia de Cap, al existir mayor volumen en el epitelio glandular debido a la proliferación celular, las moléculas de agua presentan impedimento para desplazarse dentro de los tejidos. (47)

El mapa de ADC (coeficiente de difusión aparente) complementa a las imágenes en difusión, midiendo de manera objetiva el movimiento del agua, siendo este menor, al ubicar un área de celularidad concentrada como en el caso del Cap.(47)

Su interpretación visual es similar a una fotografía y su respectivo negativo: en DWI una imagen de Cap se presentará como un punto hiperintenso, brillante, rodeado de tejido hipointenso, generador de baja señal. En contraparte la misma imagen en el mapa de ADC se observará como un punto hipointenso. El ADC representa el valor cuantitativo de la difusión, valores menores a 1000, se consideran como lesiones de sospecha. Es de destacar que el nivel de detrimento de la señal en el mapa de ADC se encuentra asociado positivamente con el incremento del puntaje de Gleason. (48)

La difusión es la secuencia basal de evaluación de la ZP, proporcionando el primer puntaje en la escala PIRADS.

Realce por contraste dinámico (DCI).

La administración de Gadolinio endovenoso permite estudiar la angiogénesis producida por el Cap. Para ello las imágenes se obtienen en la secuencia T1 en distintos momentos del estudio, existiendo una fase previa, una fase de captación (*wash-in*) y una fase de eliminación (*wash-out*) por parte del tejido prostático. Se registran las velocidades e intensidades que genera el contraste a nivel tisular, siendo el realce temprano, la característica principal del Cap. En segundo lugar, mientras más tarde en lavarse (*Wash-out*) el contraste en un área de la próstata, también aumentara la sospecha. (46)

Se ha sugerido la eliminación del uso de la administración de contraste endovenoso de forma rutinaria dentro del protocolo de la RM, convirtiendo el estudio en una resonancia Bi paramétrica, lo que reduciría costos y tiempos de su realización; sin embargo el DCI es de utilidad cuando surgen dudas diagnosticas observadas en T2W Y DWI, sobre todo en aquellos casos donde la anatomía se altera por un artefacto: cirugías previas, áreas de prostatitis, o hemorragias intrapróstaticas, por lo que aún se mantiene presente en las guías de trabajo. (47)

Sistema PI-RADS.

La guía actualizada PI-RADS 2.1 es la recomendación para la estandarización en la adquisición, interpretación e informe de la RM de próstata para detectar el cáncer de próstata clínicamente significativo (CPCS). Se define como cáncer de próstata clínicamente significativo al que corresponde histológicamente con un grado Gleason mayor o igual a 7 y/o volumen mayor o igual a 0.5 cc y/o extensión extraglandular. (49).

Es aconsejable el vaciamiento de la ampolla rectal antes del estudio de RM. La abstención de eyaculación tres días antes del estudio, permite una adecuada planificación y visualización de las vesículas seminales, sin embargo, esto no tiene un impacto en la detección del Cap. (45)

Es importante ofrecer al equipo de médicos radiólogos que realizarán la interpretación del estudio, los siguientes datos del paciente:

- Resultado del antígeno prostático total y específico, y su cinética a través del tiempo.
- Resultados de posibles biopsias previas, que incluya: fecha de la biopsia, numero de cores, localización y puntuación Gleason.
- Información relevante de la historia clínica, como: hallazgos del tacto rectal, medicación actual del paciente, infecciones prostáticas previas, cirugías pélvicas, radioterapia y antecedentes familiares pertinentes.

Las consideraciones técnicas establecidas en el PI-RADS V2.1, corresponden a:

- Resonadores de 3T ofrecen una calidad de imagen óptima para la interpretación y hallazgos significativos del cáncer de próstata en imágenes. Resonadores de 1.5 T con tecnología moderna de gradientes y

bovinas, también ofrecen calidad de imagen diagnostica, incluso, son menos susceptibles a artefactos de la imagen, que los resonadores de 3T.

- El uso de bobinas intrarrectales, queda como opcional. No es necesaria en equipos con bobinas externas modernas de 16 o más canales.
- Los parámetros técnicos, pueden resumirse en la siguiente tabla:

PI-RADS es un método de valoración de riesgo que predice la probabilidad de CPCS (entre 1, muy improbable, y 5, muy probable) mediante una lectura estandarizada y ponderada por zonas anatómicas de las secuencias que componen la RMmp. Así, se establece en cada zona una secuencia dominante con mayor peso en la puntuación definitiva de la lesión: difusión (valorando conjuntamente DWI con b alto y mapa ADC) en la ZP, y T2 en la ZT (45). Ver figura 1.

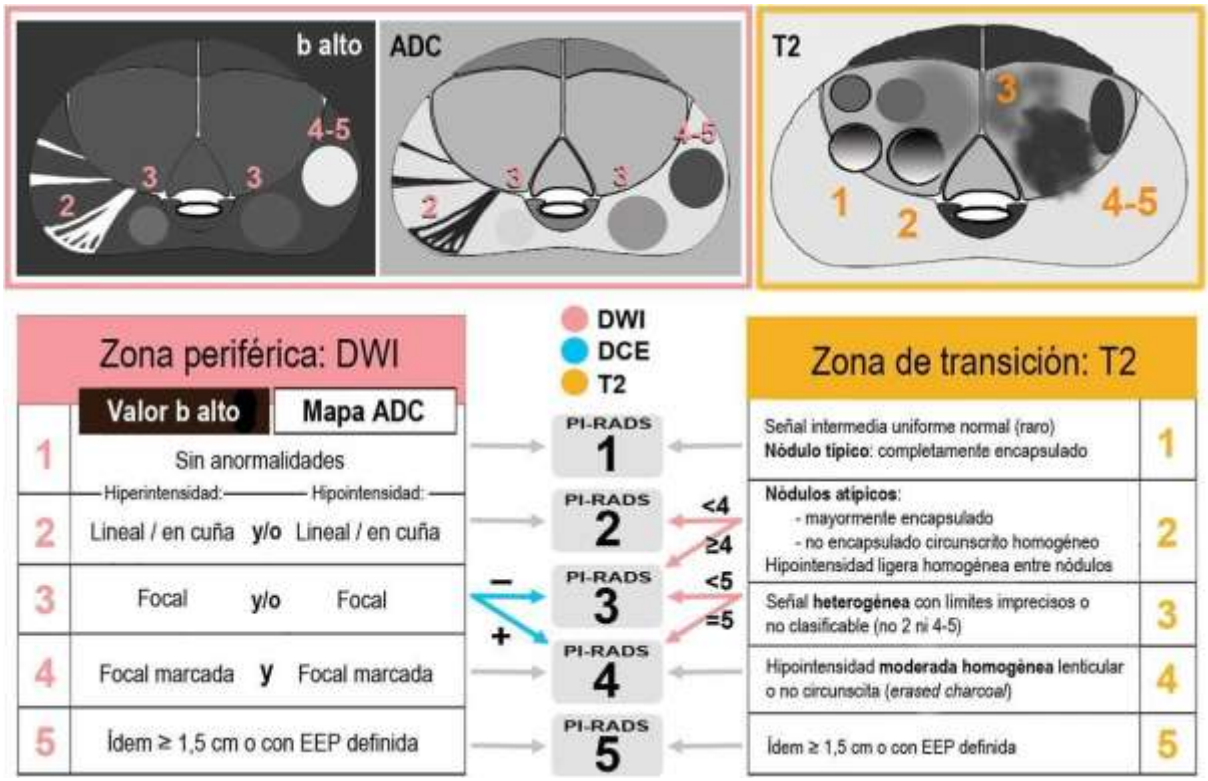


Figura 1.

Las secuencias no dominantes decantan la puntuación final de un hallazgo, por lo general manteniendo o bien elevando un punto su categoría definitiva en casos de probabilidad baja o indeterminada en la secuencia dominante. Por ejemplo, los nódulos de HBP se consideran típicos y reciben en

PI-RADS v2.1 una puntuación definitiva de 1 cuando son completamente encapsulados. En cambio, los nódulos parcialmente encapsulados, incluso circunscritos, se consideran atípicos y se les asigna una puntuación provisional de 2, que aumenta a 3 si, como ocurre con frecuencia, muestran una marcada restricción de difusión. (45)

Este resultado indeterminado, observado con frecuencia en la ZT, es una de las limitaciones inherentes del PI-RADS actual para la detección del CPCS en esta zona, más compleja que en la ZP y basada en la disrupción del "caos organizado" de la HBP por lesiones mal definidas o con forma no nodular.

El papel del DCE se limita a la valoración de lesiones de la ZP con puntuación 3 en difusión, secuencia dominante en la zona. Se utiliza para ello un criterio binario (positivo o negativo), considerando positivo un realce focal respecto al tejido adyacente, ya sea precoz o simultáneo, que se corresponde con el hallazgo sospechoso en difusión y/o T2. El resultado negativo incluye la ausencia de este realce, la falta de correlación con una lesión focal visible en otra secuencia o su correlación con un nódulo típico de HBP posiblemente herniado a la ZP, en estos casos la puntuación se rige por ZT y la secuencia T2W. La secuencia de contraste DCE también tiene utilidad en casos de deficiencia técnica de la secuencia de DWI o por artefactos, como puede ser en pacientes con prótesis de cadera.

La exploración de resonancia magnética (RM) sin el uso de contraste (RM biparamétrica) puede realizarse sola si se cumplen ciertos requisitos previos como técnica de alta calidad, experiencia en interpretación y posibilidad de monitorizar la exploración mientras se está realizando. (51)

Las lesiones deben medirse en la secuencia dominante (T2W para ZT y DWI para ZP) y plano axial salvo que se encuentren mucho mejor delimitadas en otra secuencia o plano, en cuyo caso hay que especificarlo. Se recomienda también registrar los valores numéricos mínimos del ADC en los focos de sospecha. (45)

Se emplea un mapa esquemático con la distribución zonal de la próstata, para la ubicación específica de las lesiones y su posible planimetría al momento de ser necesarias biopsias prostáticas. Ver figura 2.

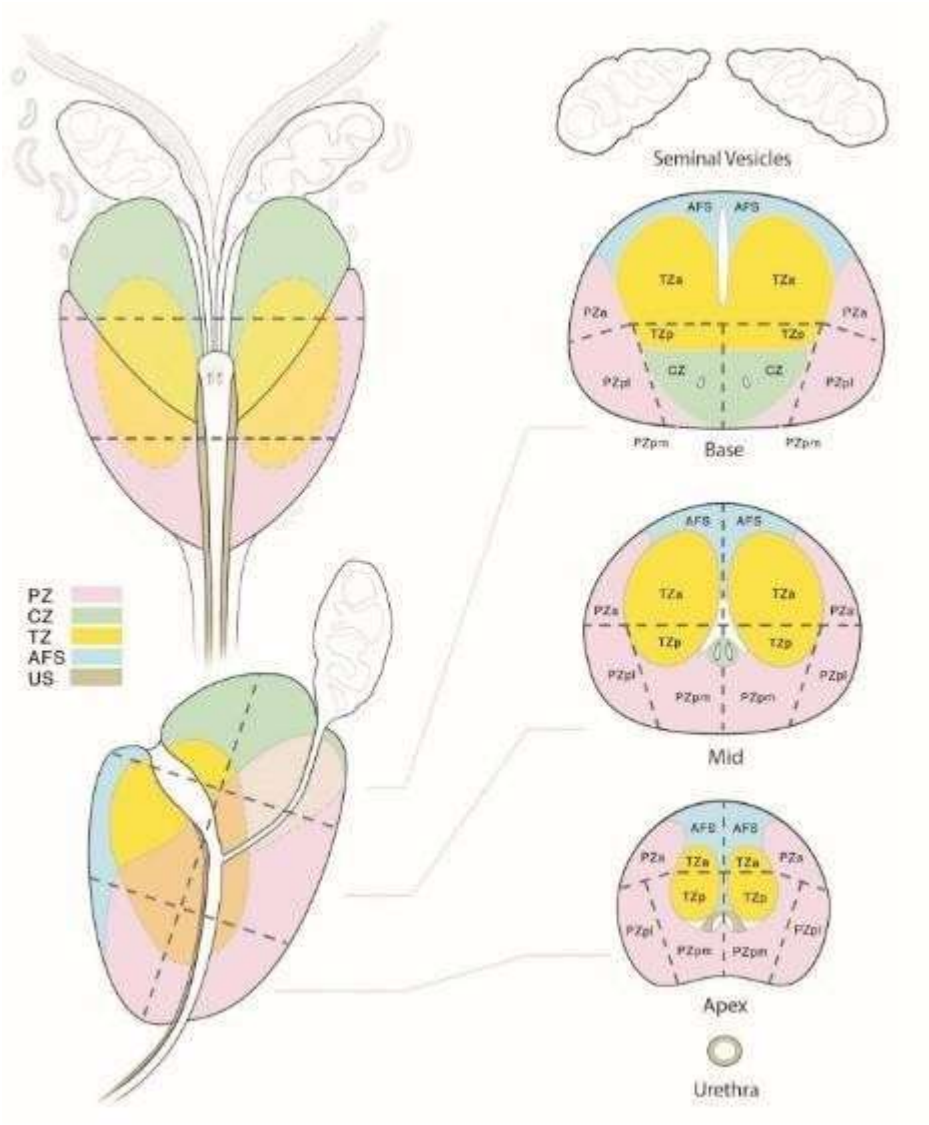


Figura 2.
Fuente: ACR PI-RADSTM Prostate Imaging-Reporting and Data System, version 2.1 [Internet]; 2019. [citado 17 de Abr de 2020]. Disponible en: https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS.

Finalmente, el sistema PI-RADS incluye un modelo esquemático de informe final, para estandarizar el sistema de presentación de la información, mostrado a continuación:

Recientemente se ha elaborado un sistema de puntuación para valorar la calidad de la imagen de próstata en el estudio RM (Prostate Imaging Quality [PI-QUAL]) (50). El sistema PI-QUAL valora la calidad diagnóstica de las 3

secuencias: T2, DWI (difusión) y DCE (contraste dinámico) de acuerdo con los parámetros técnicos definidos en la guía PI-RADS.

La puntuación PI-QUAL es de 1 a 5, siendo 1 indicativo de que las 3 secuencias no cumplen los requerimientos mínimos de calidad diagnóstica; la puntuación 2 indica que solamente una secuencia es de calidad diagnóstica; con una puntuación de 3 el estudio tiene al menos 2 secuencias de suficiente calidad diagnóstica de forma combinada; con una puntuación de 4 al menos 2 o más secuencias tienen suficiente calidad diagnóstica de forma independiente; y una puntuación de 5 implica que las 3 secuencias son de óptima calidad diagnóstica de forma independiente. La puntuación mínima para excluir o detectar lesiones significativas es PI-QUAL 3.

Utilidades de la RMmp.

La RMmp, no solo permite tomar la decisión de someter a biopsia o no a aquellos pacientes con elevación del antígeno prostático y sospecha de CaP, sino que también permite:

- Dirigir una biopsia hacia un área de interés (ROI) o zona sospechosa.
- Determinar la presencia de planos de clivaje con los tejidos adyacentes a la próstata y presencia de enfermedad extracapsular.
- Evaluar el estatus ganglionar regional y de las estructuras óseas que conforman la pelvis.
- Seguimiento de los pacientes bajo protocolo de vigilancia activa.
- Estudio de las recurrencias locales post prostatectomía radical y radioterapia externa.

Otras clasificaciones en el uso de la RMmp.

PRECISE.

En el caso de pacientes con cáncer de próstata clínicamente no significativo o de bajo riesgo, pueden no requerir de tratamientos activos como prostatectomía, radioterapia o terapia focal. Este grupo de pacientes puede optar a protocolos de Vigilancia Activa (VA), el cual implica monitorización de la enfermedad en aras de ofrecer un tratamiento con intensión curativa y cuando se identifique progresión del cáncer de próstata, de esta manera disminuir los potenciales riesgos adversos o secundarios del tratamiento.

El protocolo de VA incluye varios aspectos entre los que se encuentran la monitorización del antígeno prostático específico (PSA), tacto rectal periódico, biopsia prostática transrectal o transperineal y la RMmp de próstata. No existe un consenso globalmente aceptado sobre la periodicidad de algunas de las pruebas o el momento del seguimiento en el que se deban realizar otras, como la RM (52).

El papel de la RMmp en la VA es fundamental, incluso desde la selección de los pacientes que pueden ser candidatos para entrar en el protocolo, ya que se ha visto que la RM prostática con biopsia dirigida puede detectar un carcinoma prostático con puntuaciones de Gleason iguales o superiores a 7 en hasta un 40% de pacientes inicialmente catalogados como aptos para entrar a VA basándose en parámetros clínicos (53).

Los parámetros técnicos y preparación son similares a los expuestos en la guía PI-RADS. El uso de contraste (DCE), no es obligatorio, pero si recomendable, en caso de establecer diagnósticos diferenciales. Es importante incluir una secuencia T1 desde las crestas iliacas hasta la sínfisis del pubis (aumento del FOV de la RM empleada en PI-RADS), con el fin de someter a evaluación los ganglios linfáticos y el esqueleto regional.

En el año 2016 *la European School of Oncology* reunió a un grupo de expertos en distintas especialidades para establecer un consenso sobre la lectura e informe de las resonancias magnéticas en pacientes en VA, a partir del cual se originaron las guías PRECISE (*Prostate cancer radiological estimation of change in sequential evaluation*). Estimación radiológica de cambio en la evaluación secuencial del cáncer de próstata, en su traducción al Español. (54)

Para la lectura e informe de las resonancias se establecieron una serie de parámetros básicos que debería incluir todo informe de RMmp en VA, bien sea el estudio inicial o los estudios de seguimiento:

- Volumen prostático.
- Densidad de PSA.
- Probabilidad de enfermedad clínicamente significativa en una escala de 1 a 5 (PI-RADS v2.1 o Likert). PI-RADS es la más empleada.

• Determinación de lesión índex (no todos los pacientes tendrán una lesión visible en la RMmp): mayor tamaño, mayorGleason o mayor sospecha por RMmp.
• Medición de la lesión índex: volumen o diámetro mayor.

La escala PRECISE ofrece una valoración de la probabilidad de progresión radiológica con respecto a la RMmp inicial en una escala de 1 a 5, junto con una descripción del cambio que ha dado lugar a esta valoración, donde una puntuación de 1 o 2 indica regresión radiológica, una puntuación de 3 traduce estabilidad radiológica y una puntuación de 4 o 5 implica progresión radiológica y la posible necesidad de realizar una nueva biopsia dirigida para valorar si la histología obtenida permite que el paciente pueda continuar en el protocolo o derive en la necesidad de ofrecer un tratamiento activo. Ver figura 3.

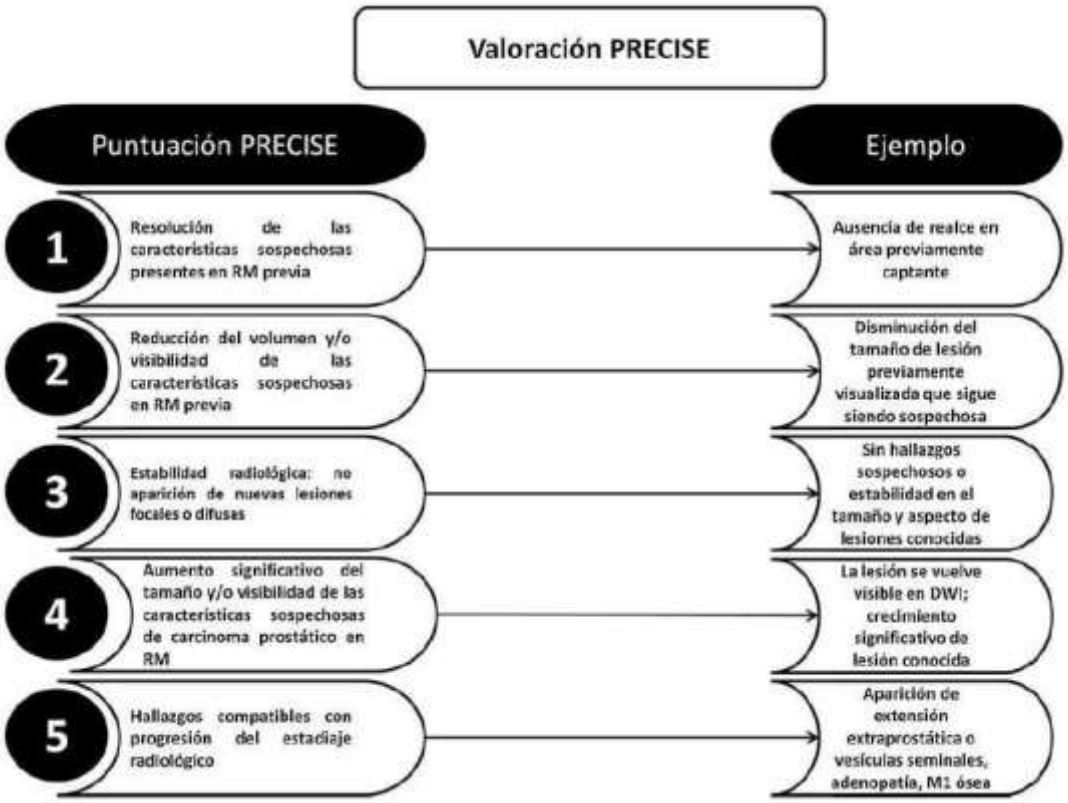


Figura 3. Esquema de los criterios de puntuación del sistema PRECISE (*Prostate cancer radiological estimation of change in sequential evaluation*).

PI-RR.

En pacientes tratados por cáncer de próstata con recidiva bioquímica, es de vital importancia la valoración de recidiva local y/o sistémica para poder decidir la conducta terapéutica. (55).

El PI-RR fue elaborado por un consenso de expertos con el objetivo de estandarizar la adquisición de imágenes, interpretación e informe de la RM en la recurrencia local del CaP después de la radioterapia (RT) y prostatectomía radical (RP), para reducir la variabilidad Inter observador.

Este sistema no toma en cuenta pacientes posterior a terapias focales, en estos casos no existe, hasta la fecha, un sistema de clasificación estandarizado; sin embargo, una de las propuestas más difundidas es el PI-FAB. (56)

Los parámetros técnicos son similares a los descritos en el PI-RADS; sin embargo, el uso de contraste (DCE), es de carácter obligatorio para poder establecer la puntuación. No existe la posibilidad de emplear RM biparamétrica.

Al igual que en la escala PRECISE, debe incluirse una secuencia T1 desde las crestas iliacas hasta la sínfisis del pubis, para la evaluación de ganglios linfáticos y del esqueleto regional. La secuencia T2 no contribuye a la puntuación PI-RR, y su rol se limita principalmente a aportar información anatómica respecto al área de sospecha.

El sistema PI-RR utiliza una escala de puntuación de 5 puntos que indica el nivel de sospecha de recurrencia local según la RMmp. Las puntuaciones 1 y 2 se asignan a lesiones con muy baja y baja probabilidad de recurrencia, respectivamente. Se asigna una puntuación 3 si la presencia de recurrencia es incierta. Las puntuaciones 4 y 5 se asignan cuando existe una probabilidad alta y muy alta de recurrencia, respectivamente.

La diferencia en la elaboración de la puntuación final post-PR y post-RT reside en que la secuencia dominante post-PR es el contraste y la difusión contribuye al incrementar la puntuación en algunos casos. Por el contrario, en la evaluación post-RT tanto el contraste como la difusión son secuencias dominantes, y ambas pueden contribuir a incrementar la puntuación de manera indistinta. Ver figuras 4, 5 y 6.

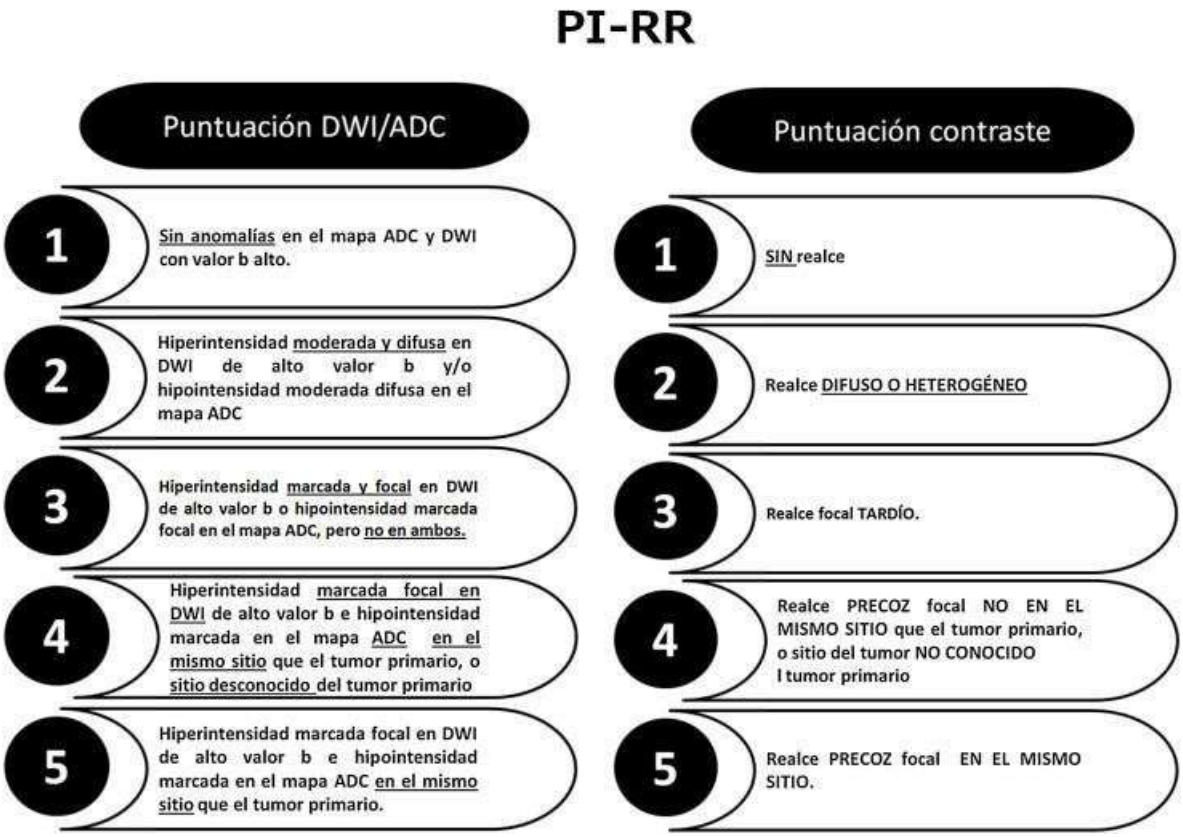


Figura 4. Esquema de los criterios de puntuación en el sistema *Prostate magnetic resonance imaging for local recurrence reporting* (PI-RR), en secuencias de DWI y DCE.

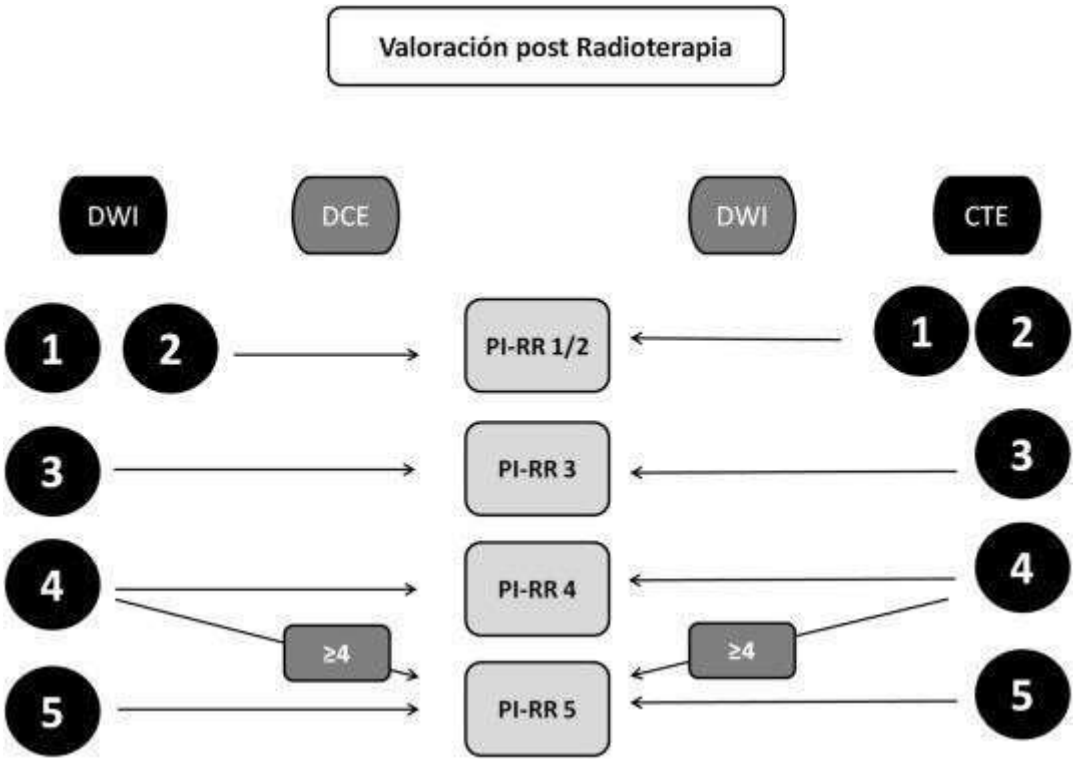


Figura 5. Esquema de puntuación del PI-RR, para pacientes posterior a tratamiento con radioterapia.

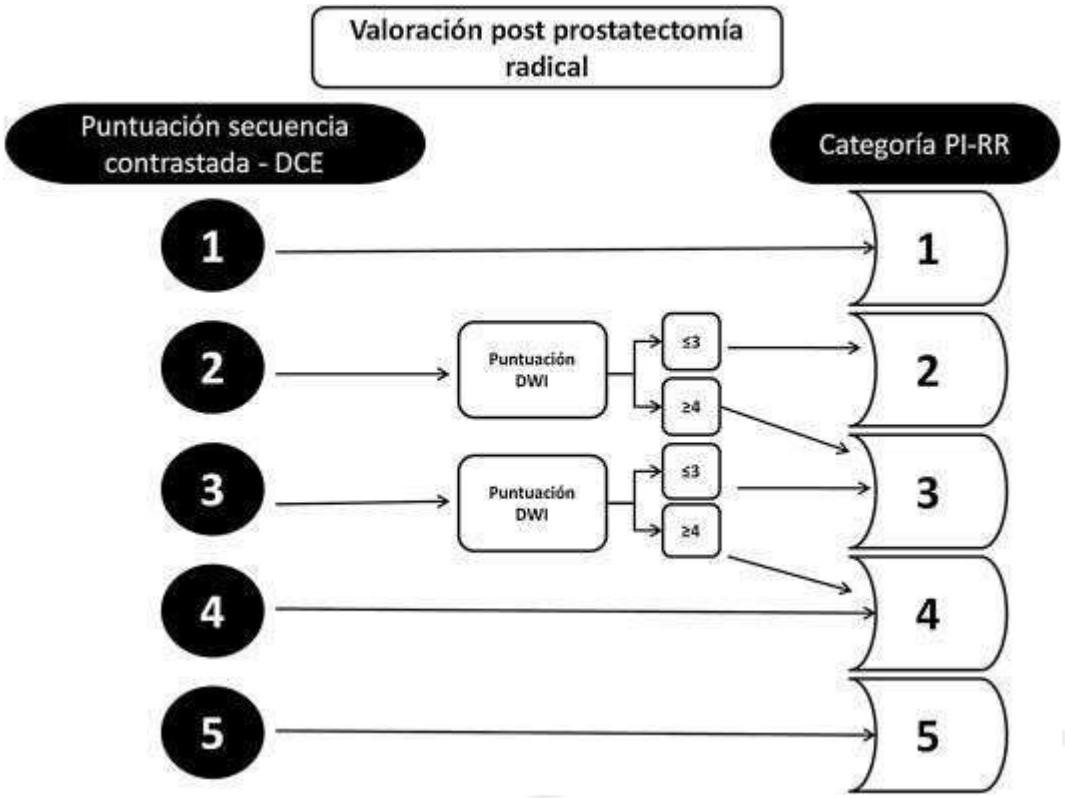


Figura 6. Esquema de puntuación del PI-RR, para pacientes posterior a tratamiento con prostatectomía radical.

5.2.12 Tomografía Axial Computarizada.

Debe realizarse con protocolo de abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso. Su objetivo principal es determinar el estatus ganglionar y visceral, como también evaluar la presencia de lesiones blásticas o líticas en el esqueleto axial. Tiene la desventaja de solo poder evaluar alteraciones grandes a nivel loco-regional.

Es de destacar que se considerará como sospechoso todo ganglio linfático mayor de 8 mm en su diámetro menor ubicado en la pelvis real o con un diámetro mayor de 10 mm, fuera de esta; sin embargo, su sensibilidad para tal fin es baja, rondando el 40%. (57)

Está indicada en la estadificación de pacientes que presenten un PSAt mayor o igual a 20 ng/ml.

5.2.13 Gammagrama Óseo.

Se trata de una técnica de medicina nuclear ya conocida que permite la evaluación del compromiso óseo por lesiones infiltrativas secundarias (metástasis) mediante la utilización de un radioisótopo: El Tecnecio-99m (^{99m}Tc). Su positividad corresponde a una mayor captación del radiotrazador en lugares donde esté ocurriendo un recambio óseo incrementado , característico de las metástasis, pero también presente en procesos inflamatorios o eventos post traumáticos.

Su sensibilidad y especificidad se encuentra en 79% y 82% respectivamente y aumentaran de manera proporcional con valor del antígeno prostático total. (57)

Está indicado en la estadificación inicial de aquellos pacientes de riesgo intermedio, avanzado o con algún tipo de sintomatología ósea. También puede ser empleado en el contexto de una recidiva bioquímica.

5.2.14 PET/CT-PSMA.

PSMA (Antígeno Prostático Específico de Membrana, por sus siglas en ingles), es una glicoproteína transmembrana de tipo II. (58) Hay una expresión de este antígeno detectable en el tejido prostático normal, colon y duodeno, ganglios

simpáticos y túbulos proximales de los riñones. (59) Sin embargo, existe una sobreexpresión patológica del PSMA en el Cáncer de Próstata, metástasis ganglionar, de tejidos blandos y óseo.

La marcación de este antígeno ha tenido implicaciones importantes en la obtención de estudios de imágenes para la estadificación del Cáncer de Próstata. Varios radiotrazadores han sido utilizados (^{18}F-DCFPyL, ^{68}Ga-PSMA-11, ^{18}F-rhPSMA-7,3); sin embargo, no hay evidencia que uno sea mejor que otro. (60)

Las imágenes PET con PSMA tienen una mayor precisión en la evaluación de estatificación inicial de hombres con Cáncer de Próstata recién diagnosticado que las imágenes convencionales (Gammagrafía ósea y tomografía computarizada). (60)

Existen muchos escenarios de aplicación clínica para el PET-PSMA, principalmente, estatificación inicial en pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo, recurrencia bioquímica, PSA elevado después de cirugía radical de próstata, elevación de PSA posterior a Radioterapia, evaluación de respuesta al tratamiento, y estatificación en Cáncer de Próstata, resistente a la Castración. (60)

5.2.15 PET-Óseo.

Utiliza la tomografía por emisión de positrones con Fluoruro de Sodio como radiotrazador (^{18}F-NaF), para evaluar la presencia de metástasis óseas en el esqueleto. Es de fácil acceso y costos equiparables al Gammagrama Óseo. Tiene una sensibilidad y especificidad mayor al Centellograma de 98% y 90% respectivamente, por lo que se recomienda su indicación siempre que este disponible.(61)

5.2.16 Resonancia Magnética con difusión de cuerpo entero.

Evalúa todo el esqueleto axial, vísceras y estatus ganglionar utilizando el principio de la difusión como secuencia principal. Se ha demostrado que presenta una mayor sensibilidad y especificidad incluso que la combinación de Gammagrama Óseo y Tomografía con contraste juntos, inclusive comparable con el Pet óseo para la evaluación del compromiso óseo. Sin embargo, para la evaluación del compromiso ganglionar, este método presenta una baja sensibilidad: 36% y una especificidad de 83%. (62)

5.2.17 Biopsia Prostática.

La biopsia prostática es el método definitivo para confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata (CAP), mediante la evaluación anatomopatológica de muestras de tejido glandular obtenidas con aguja gruesa.

Antecedentes.

La evolución en el abordaje y la técnica de la obtención de las muestras de tejido prostático para su posterior evaluación es amplia. Barringer, uno de los primeros en realizar este procedimiento describió una técnica en 1922 utilizando una aguja espiral por vía transperineal con anestesia local, logrando obtener tejido prostático en 16 de 33 pacientes. (63)

En 1926, Young desarrolló una técnica más invasiva: El abordaje transperineal a cielo abierto con la realización de una biopsia incisional bajo visión directa. Logró una efectividad de 95% en el diagnóstico, pero el procedimiento debía realizarse en quirófano, bajo anestesia general, 7 días de estancia hospitalaria y con la posterior aparición de disfunción eréctil. (64)

El primer abordaje transrectal fue planteado por Astraldi en 1936 empleando el dedo índice a través del recto para guiar una aguja encargada de tomar las muestras de tejido. Se empleó un dilatador transuretral para movilizar la próstata. (65)

Grabstald en 1965 empleó una incisión en la pared anterior del recto para exponer a la glándula prostática y de esta manera tomar una muestra por sacabocados o punch a través de la misma. (66)

El desarrollo del ultrasonido transrectal no solo permitió la evaluación anatómica de la próstata por este método, sino que también logró observar y dirigir una aguja gruesa para la toma de biopsias prostáticas. El primer ultrasonido transrectal fue presentado por Watanabe y colaboradores en 1967. (67)

Finalmente, en el año 1989, Hodge diseñó la técnica de biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal, utilizada hasta nuestra fecha. (68)

Indicaciones de Biopsia.

El desarrollo de nuevas estrategias tanto diagnosticas, como terapéuticas, han permitido ampliar las indicaciones para la realización de una biopsia prostática, más allá de la reconocida presencia de un nódulo palpable durante el

examen digital rectal, como también una elevación del antígeno prostático total. A continuación, se presentan las indicaciones de este procedimiento: (69)

- Nódulo prostático palpable durante el examen digital rectal.
- Cifras de antígeno prostático especifico total mayor de 2.5 ng/ml con una relación Libre/total menor del 20%.
- Presencia de una imagen catalogada como PIRADS 3, 4 o 5 en la Rmmp.
- Pacientes en protocolo de vigilancia activa.
- Falla bioquímica en el paciente que haya recibido Radioterapia Externa como tratamiento inicial.
- Seguimiento de los pacientes tratados con las distintas técnicas de terapia focal.

Evaluación de la necesidad de una biopsia.

En la actualidad contamos con herramientas como la RMMp, los calculadores de riesgo, la densidad del Antígeno prostático específico (PSAD) e inclusive el PET/CT-PSMA que permiten medir de forma objetiva la posibilidad que tiene un paciente de presentar Cáncer de próstata clínicamente significativo (≥ Gleason 7 (3+4) o ≥ ISUP 2), lo que establecerá la necesidad de realizar una biopsia prostática o no, disminuyendo el sobrediagnóstico de la enfermedad clínicamente insignificante (Gleason 6 (3+3) o ISUP 1). (69)

Estas herramientas pueden utilizarse de manera individual o combinada, siendo esta última estrategia de mayor precisión a la hora de tomar una decisión, sobre todo en aquellos casos en donde existan dudas.

Calculadoras de riesgo.

Las calculadoras de riesgo permiten establecer la posibilidad en porcentaje que tiene un paciente de tener un Cap clínicamente significativo y por ende, la necesidad de someterse a una biopsia prostática. Sus resultados se basan en nomogramas generados a partir de estudios poblacionales en donde se deberán ingresar variables como la edad, la raza, antecedentes familiares de Cap, la presencia de síntomas del tracto urinario inferior y las cifras del Antígeno prostático especifico total, los hallazgos del examen digital rectal e inclusive si se realizó algún estudio previo con un biomarcador. Son de fácil acceso y gratuitas. Entre ellas tenemos: la calculadora de la cohorte ERSP: (http://www.prostatecancer-riskcalculator.com) y de la cohorte del Prostate *Cancer Prevention Trial*: http://riskcalc.org/PCPTRC.

Es importante destacar que estos resultados pueden variar dependiendo de la prevalencia de Cap en donde sean empleados, por lo que su precisión puede ser diferente según la epidemiologia en donde se utilicen. (70)

Resonancia Magnética multiparamétrica de próstata (RMMp).

Como se mencionó en un apartado anterior, la RMMp no solo permite determinar que paciente puede o no ser sometido a una biopsia prostática según la correlación entre cada score de PIRADS y la presencia de Cap clínicamente significativo. El alto valor predictivo negativo (NPV) en casos de PIRADS I y II de 90% permite diferir la biopsia en estos casos. Además, la resonancia permite dirigir la biopsia hacia lesiones índice y realizar la evaluación local de la enfermedad en caso de estar presente: Invasión extracapsular, compromiso de las vesículas seminales, adherencias a estructuras vecinas, presencia de adenopatías regionales y metástasis del esqueleto óseo de la pelvis. (71)

Densidad del Antígeno prostático Especifico (PSAD).

La densidad del antígeno prostático específico (PSAD), representa la relación entre los valores del antígeno prostático total y el volumen glandular total expresado en cc, logrando orientar el estudio de la causa de la elevación del antígeno: por crecimiento prostático benigno o por un adenocarcinoma en desarrollo. Un valor de PSAD < 0.15 ng/mL/cc corresponderá a una elevación benigna del PSAt, mientras que valores > 0.15 ng/ml/cc aumentan la sospecha de la presencia de un Cap.

En la actualidad contamos con aplicaciones disponibles en nuestros teléfonos móviles como PSAPP ®Que permiten calcular la PSAD con solo ingresar los valores de PSAT y Volumen prostático. (20)

PET/CT-PSMA.

A pesar de sus altos costos y que el uso del PET/CT-PSMA esta mayormente destinado a la estadificación inicial de los pacientes con reciente diagnóstico de Cap o en el estudio de una falla bioquímica, también este método permite la evaluación de la lesión primaria. Uno de los objetivos del estudio PRIMARY fue evaluar el valor predictivo positivo (VPP) cuando existió un PET/CT-PSMA con aumento de captación de trazador en lesión primaria con SUV > 12, siendo este del 100% y si además previamente se realizó una RMMp con PIRADS ≥4 y un PET/CT-PSMA con SUV >9 también se obtiene un VPP de 100%. (72)

Combinación de Estrategias.

Se ha evaluado la efectividad que tiene combinar dos métodos diagnósticos para mejorar la efectividad a la hora de decidir a quién biopsiar y a quien no. Es de destacar una tabla útil establecida por Thopmson y colaboradores, sobre todo a la hora de persistir la sospecha clínica de Cap en presencia de una imagen PIRADS 3. En el estudio se comparó la PSAD por rangos: < 0.10; de 0.10-0.15; de 0.15-0.20 y > de 0.20 con los PIRADS y la necesidad de realizar una biopsia. A continuación, se expresan estos resultados. (73)

Tabla para toma de decisiones riesgo-adaptada				
PSAD	< 0.10	0.10-0.15	0.15-0.20	> 0.20
PIRADS 1-2	No Biopsiar	No Biopsiar	No biopsiar	Considerar Biopsia
PIRADS 3	No Biopsiar	Considerar Biopsia	Altamente considerar Biopsia	Biopsiar
PIRADS 4-5	Biopsiar	Biopsiar	Biopsiar	Biopsiar

Técnicas.

Existen diversas técnicas, estrategias, abordajes y métodos de preparación de los pacientes para la realización de una biopsia prostática.

Para la fecha, disponemos de las siguientes técnicas:

- Biopsia por doble sextante, sin fusión.
- Biopsia por fusión Cognitiva.
- Biopsia por fusión asistida por Software.

Biopsia por doble sextante, sin fusión.

En un paciente sin RMMp previa, se procederá a realizar una técnica de biopsia por doble sextante por abordaje transrectal convencional, en donde se procederán a obtener 12 fragmentos (6 en cada lóbulo) con la siguiente

disposición: Dos fragmentos en base: uno medial y uno lateral; dos fragmentos en el cuerpo medio: lateral y medial y por último dos fragmentos en el ápex.

Biopsia por fusión Cognitiva.

Para la realización de esta técnica se emplea la información proporcionada por el medico radiólogo en la planimetría sobre la ubicación del área sospechosa. El operador el día del procedimiento, al estar en conocimiento de los hallazgos radiológicos, procede a ubicar con el ultrasonido la zona señalada previamente para obtener las muestras del área afectada.

Biopsia por fusión asistida por software.

Esta técnica permite al operador emplear un software para fusionar en tiempo real las imágenes del ultrasonido prostático transrectal con la RMMp que incluye: el contorno de la próstata, las vesículas seminales y la uretra, las distintas áreas afectadas estratificadas en la clasificación PIRADS e incluso la ubicación donde deberá introducirse la aguja gruesa para obtener tejido glandular.

En 2024, las guías sobre cáncer de próstata de La asociación europea de Urología (EAU) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan realizar una biopsia prostática por fusión de imágenes con RM siempre que esta esté disponible. (41,69)

En caso de no contar con una RMMp previa ya sea por no tener acceso a la misma o porque las condiciones del paciente lo impidan. P. ej: la presencia de material de osteosíntesis en la pelvis o en la cadera, se deberán obtener muestras de la glándula prostática en ambos lóbulos con un mínimo de 12 cilindros en total que incluyan base, cuerpo medio y ápex por vía transrectal o transperineal. (69)

Estrategias.

De poseer una RMMp previa, los hallazgos de la misma pueden ser expresados bajo el concepto de "Lesión índice" (el foco o área con la lesión que podría presentar la mayor relevancia clínica, capaz de progresar, invadir localmente y producir metástasis); "ROI" por sus siglas en ingles de "*Region of interest*" o región de interés o simplemente como "IMAGEN PIRADS" acompañada de su respectivo puntaje.

La presencia de una lesión índice, ROI o Imagen PIRADS con su ubicación específica dentro de la glándula prostática, permitirá dirigir la toma de biopsias

directamente hacia estas áreas en particular, en una estrategia conocida como "Biopsias Target". Se recomienda obtener un promedio entre 3 a 5 muestras de esta zona. (69)

Por otro lado, la estrategia que permite obtener muestras de tejido del resto de la glándula que se encuentran fuera de la lesión índice, ROI e imagen PIRADS, de manera universal y cubriendo todas las áreas de la próstata se conoce como "Biopsias sistemáticas", las cuales pueden guardar el patrón conocido como "Doble sextante" o una distribución que permita cubrir la totalidad del resto de la glándula. (69)

En última instancia se ha estudiado la posibilidad de realizar "Biopsias regionales", una técnica que busca la disminución del número de muestras obtenidas. Se basa en los hallazgos de dos estudios retrospectivos en donde se demostró que el asertividad diagnostica de la biopsia va en detrimento a medida que se aleja de la lesión índice. Ambos demostraron que en un radio entre 10mm a 15 mm de la lesión detectada por la RMMp, se diagnosticó Cap clínicamente significativo en un rango de 90-92% y 94-97% respectivamente. (74)

El radio perilesional en el cual se detectó el 90% de del Cap clínicamente significativo también vario según el puntaje de PIRADS obtenido, siendo 5.5mm, 12mm y 16 mm para PIRADS 5, 4 y 3 respectivamente. (74)

Abordajes.

La vía de acceso para la obtención de las muestras de la glándula prostática para biopsia con aguja gruesa puede ser: A través del recto (Transrectal) o a través del periné (Transperineal). A continuación, se describirá con más detalles cada una de ellas. (69)

Vía Transrectal.

Por su estrecha relación con la cara posterior de la próstata, que corresponde mayormente a la zona periférica glandular (ZP), el recto es una de las vías de acceso más comunes para la Biopsia.

Se trata de un procedimiento ambulatorio que puede ser realizado en el consultorio bajo anestesia local e inclusive sedación.

Con el paciente en decúbito lateral izquierdo, las piernas flexionadas sobre el tronco y el operador ubicado hacia la espalda del paciente, se procede a introducir a través del recto una sonda de ultrasonido cubierta con un protector

de látex a la cual se le adapta una guía de aguja que permite dirigir su dirección. Se evalúa la anatomía de la glándula y sus estructuras vecinas, se registra su volumen y se procede a obtener las distintas muestras utilizando vistas en el plano axial o sagital según sea la decisión del operador. Una vez obtenidas las muestras se comprime la pared anterior del recto para generar hemostasia y disminuir la posibilidad de sangrado.

Vía Transperineal.

La vía transperineal permite acceder a la glándula prostática a través del periné, hecho que evita la comunicación entre un área contaminada como es el recto, con la glándula prostática y el tracto urinario. El sentido de ingreso de la aguja hacia la próstata es caudal-cefálico por lo que se puede acceder a la ZP; pero, además, se puede alcanzar la zona transicional de ubicación más céntrica y el estroma fibromuscular anterior, de muy difícil acceso por vía transrectal.

De igual manera, es un procedimiento ambulatorio que puede realizarse en el consultorio con anestesia local y el uso o no de sedación.

Se lleva a cabo con el paciente en posición de litotomía y el operador de frente al periné de este. Se deberá suspender el escroto dentro de campos estériles, previa asepsia y antisepsia del área perineal. Una vez administrada anestesia local infiltrativa en el periné, se procederá a introducir una sonda de ultrasonido protegida con un cobertor de látex .

Existen diversas formas de manipular el trasductor: este puede manejarse con la mano no hábil o con la asistencia de un ayudante; como también colocarse sobre un dispositivo denominado "*Stepper*" que permite reposar el transductor en una ubicación determinada, con la posibilidad de ejercer movimientos en sentido cefalo-caudal y lateral.

La toma de las muestras se realiza a través de una incisión única en el periné o de manera percutánea. Esta última puede llevarse a cabo "a mano alzada" o utilizando un guiador lineal adaptado en la sonda de ultrasonido y en contacto con el periné del paciente o con una "Gradilla", un dispositivo cuadrado con múltiples orificios, cada uno con una coordenada, fijado al *Stepper* y apoyado sobre el periné del paciente.

Para concluir, se deberá ejercer compresión sobre el periné para garantizar la hemostasia, se retirará la sonda de ultrasonido y por último se coloca un apósito estéril en el área de acceso.

Métodos de preparación.

La preparación de los pacientes dependerá del abordaje seleccionado. En ambos casos se recomienda la colocación previa de enemas rectales para garantizar que la ampolla rectal se encuentre vacía, mejorando la ventana acústica a través del ultrasonido. Es de destacar que en un Meta análisis con 671 hombres evaluados, se demostró que el uso de enemas no representa una ventaja en la prevención de complicaciones infecciosas. A continuación, se desarrollará un apartado referente a la profilaxis antimicrobiana en ambas técnicas. (75)

Profilaxis antimicrobiana en Biopsias Transrectales.

Un metaanálisis con 1753 pacientes sometidos a biopsias transrectales demostró que existe una reducción significativa de infecciones cuando se administra profilaxis antibiótica. (76)

En áreas con alta prevalencia en resistencia bacteriana, se recomienda la realización de un hisopado rectal, días anteriores al procedimiento con el objetivo de realizar un cultivo y antibiograma y establecer una profilaxis antimicrobiana dirigida. (69)

Como alternativa se recomienda la profilaxis antibiótica con la combinación de dos o más antibióticos según los niveles de resistencia de la población como mínimo por durante un día. (69)

Es recomendable realizar un buen lavado de la ampolla rectal con una solución de yodo-povidona previo a la realización la biopsia transrectal. La combinación de esta conducta, junto con la profilaxis antimicrobiana resultan en una disminución significativa de las complicaciones infeccionas. (75)

Profilaxis antimicrobiana en Biopsias Transperineales.

El abordaje transperineal representa una ventaja significativa en evitar complicaciones infecciosas en comparación con el abordaje transrectal como se puede observar en un estudio en donde 48 de 789 pacientes sometidos a biopsias transrectales presentaron complicaciones infecciosas de algún tipo, mientras que 22 de 807 pacientes lo reportaron en el grupo sometido a biopsias trasperineales. (77)

La posibilidad de sepsis es incluso menor con una tasa de 0,1% para las biopsias transperineales.(78)

Sin embargo, existen dos tendencias: inicialmente realizar una profilaxis dirigida a gérmenes de piel presentes en el periné del paciente durante un periodo de 3 a 5 días post biopsia, o en segunda instancia el no utilizar ningún tipo de antibioticoterapia, hecho evidenciado en un meta análisis donde no se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre indicar o no profilaxis posterior al procedimiento.

En otra publicación se demostró que existe una mínima posibilidad de sepsis al no indicar antibiótico 0.08% vs profilaxis 0.05% con una p=0.8 por lo que la evidencia sugiere que podría no emplearse esta conducta en los pacientes sometidos a biopsias transperineales. (79)

BIBLIOGRAFÍA.

1. Hyuna Sung, PhD, et al Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2021; 71:209–249

2. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al: Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol 77:38-52, 2020

3. Nobuyuki Hinata Racial Differences in Prostate Cancer Characteristics and Cancer-Specific Mortality: An Overview World J Mens Health 2022 Apr 40(2): 217-227

4. Ilkania M. Chowdhury-Paulino Racial Disparities in Prostate Cancer Among Black Men: Epidemiology and Outcomes Prostate Cancer Prostatic Dis. 2022 September; 25(3): 397–402.

5. Cancer WHO-IAfRo, 2020. https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-venezuela

6. Villalta. D, Sajo-Castelli. A.M, Araya. L.E, Ovalles. P. J. (2023). Boletín Mes Azul. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Caracas. Disponible en: https://www.cancervenezuela.org

7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 68:7-30, 2018

8. Rivera-Izquierdo M, Pérez de Rojas J, Martínez-Ruiz V, et al: Obesity as a Risk Factor for Prostate Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 280,199 Patients. Cancers (Basel) 13, 2021

9. Karami S, Young HA, Henson DE: Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? Cancer Detect Prev 31:29-34, 2007

10. Psutka SP, Singer EA, Gore J: A 25-year perspective on advances in the study of the epidemiology, disparities, and outcomes of urologic cancers. Urol Oncol 39:595-601, 2021

11. Bylsma LC, Alexander DD: A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. Nutr J 14:125, 2015

12. Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al: Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. Jama 298:2275-80, 2007

13. Chen C, Xun P, Nishijo M, et al: Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations. Sci Rep 6:25814, 2016

14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 360:1320-8, 2009

15. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate specific antigen values. Prostate Suppl, 1996. 7: 3. www.cancer.org/Cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer- detection

16. Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med, 2004. 350: 2239.

17. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M et al. Guia de la EAU sobre el cancer de prostate. Parte I: cribado, diafnostico y tratamiento del cancer clínicamente localizado. Actas Urol Esp. 2011;35:501-14 www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/deteccion- diagnostico/antigeno-prostatico-especifico www.mynoteit.com/notes/41777-psa

18. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 151:1283-90, 1994

19. Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, et al. Use of the Prostate Health Index for detection of prostate cancer: results from a large academic practice. Prostate Cancer Prostatic Dis. Jun 2017;20(2):228-233. doi:10.1038/pcan.2016.72

20. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. Eur Urol. Sep 2015;68(3):464-70.

21. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate- specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. Cancer Res. Dec 1 1999;59(23):5975-9.

22. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. Urology. Mar 2007;69(3):532-5. doi:10.1016/j.urology.2006.12.014

23. Haese A, Trooskens G, Steyaert S, et al. Multicenter Optimization and Validation of a 2-Gene mRNA Urine Test for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer before Initial Prostate Biopsy. J Urol. Aug 2019;202(2):256-263. doi:10.1097/ju.0000000000000293

24. Tutrone R, Donovan MJ, Torkler P, et al. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate(IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2-10 ng/mL. Prostate Cancer Prostatic Dis. Dec 2020;23(4):607-614. doi:10.1038/s41391-020-0237-z

25. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. Eur Urol. Jul 2016;70(1):45-53. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.039

26. Cucchiara V, Cooperberg MR, Dall'Era M, et al. Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. Eur Urol. Apr 2018;73(4):572-582. doi:10.1016/j.eururo.2017.10.036

27. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. J Urol. Mar 2013;189(3):1110-6. doi:10.1016/j.juro.2012.08.219

28. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol 2012; 30:143–8.

29. Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta- analysis. Int J Cancer 2003; 107:797–803.

30. Grill S, Fallah M, Leach RJ, et al. Incorporation of detailed family history from the Swedish family cancer database into the PCPT risk calculator. J Urol 2015; 193:460–5.

31. Giorgio Gandaglia, et al.Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer EUROPEAN UROLOGY ONCOLOGY 4 (2021) 877–892

32. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, Garofalo A et al (2016) Inherited DNA-repair gene variants in men with metastatic prostate cancer. N Engl J Med 3755:443–453

33. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, Esplin ED et al (2019) Prevalence of germline variants in pros- tate cancer and implications for current genetic testing guidelines. JAMA Oncol 54:523–528

34. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, Kozarewa I et al (2014) Frequent ger- mline deleterious variants in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. Br J Cancer 1106:1663–

1672

35. NCCN Network. NCCN guidleines version 2.2020 prostate cancer. 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

36. Elizabeth Page et al. Interim Result from the IMPAC study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. Eur Urol 76 82019) 831-842

37. NCCN Network. NCCN guidleines version 4.2024 prostate cancer. 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

38. Giganti F, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Panebianco V, Stabile A, Emberton M, et al. The evolution of MRI of the prostate: The past, the present, and the future. Vol. 213, American Journal of Roentgenology. American Roentgen Ray Society; 2019. p. 384–96.

39. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012;22(4):746–57.

40. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. Vol. 72, European Urology. Elsevier B.V.; 2017. p. 177–88.

41. PI-RADS ® v2.1 PI-RADS ® Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1 PI-RADS ® Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1.

42. Stabile A, Giganti F, Rosenkrantz AB, Taneja SS, Villeirs G, Gill IS, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions. Vol. 17, Nature Reviews Urology. Nature Research; 2020. p. 41–61.

43. Somford DM, Fütterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and Perfusion MR Imaging of the Prostate. Vol. 16, Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. 2008. p. 685–95.

44. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, Van Oort IM, Witjes JA,

Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T mr imaging and gleason grade in peripheral zone prostate cancer. Radiology. 2011 May;259(2):453–61.

45. J.C. Vilanova, V. Catala-Sventzetzky and J. Hernandez – Mancera, Resonancia Magnética en la detección, estadificación y seguimiento del cancer de próstata: síntesis de guias PI-RADS, MET – RADS, PRECISE y PI-RR, Radiología, http: //doi.org/10.1016/j.rx.2022.12.005.

46. Giganti F, Kirkham A, Kasivisvanathan V, Papoutsaki MV, Punwani S, Emberton M, et al. Understanding PI-QUAL for prostate MRI quality: A practical primer for radiologists. Insights Imaging. 2021.

47. Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, Haider MA, Macura KJ, Margolis DJA, et al. PI-RADS Committee Position on MRI without contrast medium in biopsy- naive men with suspected prostate cancer: Narrative review. AJR Am J Roentgenol. 2021; 216:3---19.

48. Sosnowski R, Kamecki H, Daneshmand S, Rudzinski JK, Bjurlin MA, Giganti F, et al. Active surveillance for low-risk prostate

49. cancer - in pursuit of a standardized protocol. Cent European J Urol. 2020; 73:123---6.

50. Lee CH, Tan TW, Tan CH. Multiparametric MRI in active surveillance of prostate cancer: An Overview and a practical approach. Korean J Radiol. 2021; 22:1087---99.

51. Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, et al. Reporting magnetic resonance imaging in men on active surveillance for prostate cancer: The PRECISE recommendations-A report of a European School of Oncology task force. Eur Urol. 2017;71:648---55.

52. Ciccarese F, Corcioni B, Bianchi L, de Cinque A, Paccapelo A, Galletta GL, et al. Clinical application of the new Prostate Imaging for Recurrence Reporting (PI- RR) score proposed to evaluate the local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Cancers (Basel). 2022; 14:4725.

53. Giganti F, Dickinson L, Orczyk C, Haider A, Freeman A, Emberton M,

Allen C, Moore CM. Prostate Imaging after Focal Ablation (PI-FAB): A Proposal for a Scoring System for Multiparametric MRI of the Prostate After Focal Therapy. Eur Urol Oncol. 2023 Dec;6(6):629-634. doi: 10.1016/j.euo.2023.04.007. Epub 2023 May 18. PMID: 37210343.

54. Abuzallouf, S., et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol, 2004. 171: 2122.

55. Kopka K., Benešová M., Bařinka C., Haberkorn U., Babich J. Glu-Ureido–Based Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen: Lessons Learned During the Development of a Novel Class of Low-Molecular-Weight Theranostic Radiotracers. J. Nucl. Med. 2017; 58:17S–26S.

56. Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., Heston W.D., Cordon-Cardo C. Prostate- specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. Clin. Cancer Res. 1997; 3:81–85

57. Rebecca A, et al. The Role of PSMA PET/CT in the Primary Diagnosis and Follow up of Prostate Cancer-A Practical Clinical Review. Cancers (Basel) 2022 Aug; 14(15): 3638

58. Tateishi, U., et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. Ann Nucl Med, 2010. 24: 523.

59. Van Nieuwenhove, S., et al. Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. J Magn Reson Imaging, 2022. 55: 653.

60. Barringer BS.Carcinoma of the prostate.Surg Gynecol Obstet.1922;34:168- 76.

61. Lehana Yeo, Dharmesh Patel, Christian Bach, Athanasios Papatsoris, Noor Buchholz, Islam Junaid and Junaid Masood (2011). The Development of the Modern Prostate Biopsy, Prostate Biopsy, Dr. Nabil K. Bissada (Ed.), ISBN: 978- 953-307-702-4, InTech, Available from: http://www.intechopen.com/books/prostate-biopsy/the-development-of-the- modern-prostate-biopsy

62. Astraldi A.Diagnosis of cáncer of the prostate: biopsy by rectal route.Urol Cutan Rev.1937;41:421-427.

63. Grabstald h, elliott JL. Trasrectal biopsy of the prostate. J Am Med Assoc.1953 Oct 10;153(6):563-5.

64. APPLEWHITE J, MATLAGA B, MCCULLOUGH D, CRAIG HALL M.Transrectal ultrasound in the early diagnosis of prostate cáncer.Cancer Control.April 2001 (8);2; 141-150.

65. Hodge K,McNeal J,TERRIS M,STAMEY T. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol.1989;142(1):71-74.

66. Philip Cornford, Roderick C.N. van den Bergh, Erik Briers, Thomas Van den Broeck, Oliver Brunckhorst, Julie Darraugh, Daniel Eberli, Gert De Meerleer, Maria De Santis, Andrea Farolfi, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent,European Urology,2024,

67. Louie, K.S., et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. Ann Oncol, 2015. 26: 848

68. Kasivisvanathan, V., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate- Cancer Diagnosis. N Engl J Med, 2018. 378: 1767.

69. Buteau, J. P., Moon, D., Fahey, M. T., Roberts, M. J., Thompson, J., Murphy, D. G., Papa, N., Mitchell, C., De Abreu Lourenco, R., Dhillon, H. M., Kasivisvanathan, V., Francis, R. J., Stricker, P., Agrawal, S., O'Brien, J., McVey, A., Sharma, G., Levy, S., Ayati, N., Nguyen, A., Emmett, L. (2024). Clinical Trial Protocol for PRIMARY2: A Multicentre, Phase 3, Randomised Controlled Trial Investigating the Additive Diagnostic Value of [68Ga] Ga-PSMA-11 Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Men with Negative or Equivocal Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. European urology oncology, 7(3), 544–552.

70. Schoots, I.G., et al. Risk-adapted biopsy decision based on prostate

magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. BJU Int, 2021. 127: 175.

71. Brisbane, W.G., et al. Targeted Prostate Biopsy: Umbra, Penumbra, and Value of Perilesional Sampling. Eur Urol, 2022. 82: 303.

72. Pradere, B., et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta- Analysis. J Urol, 2021. 205: 653.

73. Pilatz, A., et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta- Analysis. J Urol, 2020. 204: 224.

74. Lam, W., Wong, A., Chun, S., Wong, T., et al. Prostate cancer detection, tolerability and safety of transperineal prostate biopsy under local-anaesthesia vs standard transrectal

75. biopsy in biopsy-naivemen: a pragmatic, parallel group, randomized controlled study. BJU Int, 2022. 129: 9.

76. Berry, B., et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: anational population-based study. BJU Int, 2020. 126: 97.

77. Jacewicz, M., et al. Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostatebiopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non- inferiority trial. Lancet Infect Dis, 2022. 22: 1465.

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.7

CAPÍTULO 6.

CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO.

Dr. Rodolfo Matheus, Dr. Hermes Pérez, Dr. Paul Escobar La Riva, Dr. Erick Moreira, Dr. Ariel Kaufman, Dra. Luisa Suarez, Dr. Pedro González J., Dra. Josemar Jiménez, Dr. Javier Pérez.

CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO DE BAJO RIESGO.

Serán incluidos en este grupo todos los pacientes ≤T2a con PSA < 10 ng/dl y Gleason ≤10. Muchos hombres con Cáncer de Próstata (CaP) localizado no recibirán beneficio del tratamiento definitivo y 45% de los hombres con CaP detectado por antígeno prostático específico (PSA) pueden ser candidatos al tratamiento diferido.

El aspecto primordial y más importante a tomar en cuenta para poder tomar decisiones en cuanto al tratamiento más adecuado y óptimo de los pacientes con Cáncer de Próstata es la Expectativa de vida.

Para determinar este factor se pudiese utilizar la Escala de Comorbilidad de Charlson o cualquier otra herramienta de cálculo de expectativa de vida. Una más precisa pudiese ser la del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) que se ajusta específicamente a pacientes con Cáncer de Próstata.

En el Cáncer de Próstata localizado de bajo riesgo T1a-T1b (<5%->5% de tumor incidental en resección transuretral de próstata) no está plenamente objetivada la conducta que debemos asumir.

Actualmente no hay diferencias en cuanto a nuestra actuación en estos dos escenarios. El Gleason y los valores del PSA pre y post RTU (resección transuretral) parecieran ser lo más determinante a la hora de establecer conductas terapéuticas:

- A todos los Pacientes con expectativa de vida >10-15 años se les debe realizar re-estadificación con Resonancia Magnética multiparamétrica de próstata y biopsia prostática según resultados. Así, en caso de que consigamos lesiones PI-RADS 4-5 será mandatorio la realización de una biopsia de próstata, y si no encontráramos en ella malignidad y el

PSA posterior a la RTU es bajo, entonces se optará solo por seguimiento.

- En los Pacientes con menos de 10 años de expectativa de vida se optará por la observación de entrada y tratamiento hormonal diferido oportuno.
- En caso de T1c-T2a y Grupo grado I (Gleason ≤6 y PSA <10) podría ser prescindible realizar un estudio de extensión a distancia.

En ese grupo de pacientes para definir el tratamiento a seguir, es imprescindible que el paciente conozca los pros, contras y efectos adversos de todas las alternativas terapéuticas, lo cual será oportunamente descrito y explicado con detalle por el respectivo especialista:

Vigilancia Activa (VA):

Se ofrecerá como primera opción a pacientes que cumplan criterios *Prostate Cancer Research International Active Surveillance* (PRIAS): T1-T2a, Grupo grado I (Gleason ≤6), PSA ≤10 y biopsia con ≤2 cilindros con tumor y <50 % de afectación de cada cilindro (o con afectación ≤5 mm), edad <75 años o con expectativa de vida >10 años.

Podrán incluirse pacientes con PSA >10 solo cuando su densidad de PSA sea menor a 0,15 ng/ml/cm3 (próstatas de gran volumen).

Se indicará a los candidatos que la entrada definitiva en VA dependerá de los resultados de la RM prostática. La RM se hará no antes de 6-8 semanas de realizada la biopsia, pero sí dentro de los 3 meses posteriores a la biopsia diagnóstica.

Según los resultados de la RM:

- RM sin lesión sospechosa: VA.
- RM con lesión PI-RADS 4 o 5: se indicará al paciente que para ser incluido en VA se deberá realizar una nueva biopsia que incluya las lesiones sospechosas (en 1-2 meses).
- RM con lesión PI-RADS 3: el paciente entrará en VA, a menos que la densidad del PSA sea >0,15 ng/ml/cm3, en cuyo caso se realizará una biopsia dirigida.

Seguimiento:

- PSA: se realizará cada 6 meses.
- TR: se realizará al menos una vez al año.

- Biopsia de reclasificación: ésta se realizará a los 12 meses de la biopsia diagnóstica (salvo si fuera realizada una rebiopsia precoz por RM positiva al reclutamiento).
- RM de próstata anualmente.
- Biopsias posteriores a los 4, 7 y 10 años, o antes si hay cambios de parámetros clínicos sospechosos por progresión clínica.

Indicación para Tratamiento Activo:

Biopsias con grupo grado ≥2 (Gleason ≥7), >2 cilindros con tumor y PSA *Doubling Time* (PSADT) <3 año. En caso de aumento de la Lesión Índex por RM, se tendrá que confirmar la progresión por biopsia dirigida y sistemática.

En el recuento del número de los cilindros positivos, los cilindros con tumor de biopsias dirigidas se contabilizarán como =1 (p. ej., Gs 3+3 en 1/12 cilindro en biopsia sistemática y Gs 3+3 en 2/4 en biopsia dirigida, el total será de 2 cilindros positivos).

Prostatectomía Radical (PR) sin Linfadenectomía (LDN):

Se indicará en pacientes ≤70 años con expectativa de vida >10 años. Puede proponerse PR a pacientes mayores de 70 años y en muy buen estado general previa discusión y análisis del caso. Se hará una técnica con preservación neurovascular en pacientes potentes.

La técnica quirúrgica ofrecida dependerá de la capacidad y habilidad del cirujano, dejando en claro las ventajas relativas inherentes al abordaje mínimamente invasivo y los costos del procedimiento (abierta, laparoscópica y/o robótica).

Con recomendación de abordaje laparoscópico y/o robótico en pacientes jóvenes. Al momento de la indicación quirúrgica, valorar riesgos asociados, comorbilidades e Índice de Masa Corporal (IMC). Con un IMC >30, la PR no debería ser la primera opción.

Radioterapia (RT):

Será la primera opción en pacientes >70 años o muy obesos (IMC >30). También es una opción en pacientes <70 años no aptos para cirugía por comorbilidades o que no acepten las complicaciones del tratamiento quirúrgico.

Braquiterapia (BQT):

Puede indicarse BQT a pacientes con una esperanza de vida >10 años, ausencia de enfermedades concomitantes que provoquen riesgos quirúrgicos inaceptables, volumen prostático ≤60 cm3, International *Prostate Symptom Score* (IPSS) ≤15, $Q_{máx}$ ≥15 ml/s y sin antecedentes de adenomectomía. La RTU de próstata previa, es una contra- indicación relativa.

Crioterapia o HIFU (Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad) Total:

Puede ofrecerse a pacientes con las mismas indicaciones de radioterapia, pero preferentemente >70 años, o de menor edad no aptos para PR, RT o muy obesos. En próstatas de entre 40-60 g se iniciará bloqueo androgénico completo durante 3 meses, con ecografía transrectal posterior para control de la reducción de volumen. No es necesario tratamiento hormonal en próstatas ≤40 g.

Crioterapia o HIFU (Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad) Focal (Hemiablación):

Podrá estar indicada en pacientes >70 años o en aquellos que deseen expresamente tratamiento focal, y exclusivamente ante una biopsia con ≤2 cilindros afectos de tumor unilateralmente. En ese caso se solicitará una RM:

- Si coinciden criterios patológicos y radiológicos (unilateralidad, bajo volumen) se indicará tratamiento focal.
- Si hay impresión de mayor estadio (lesiones múltiples, bilaterales) se indicará crioterapia total o radioterapia.

Observación (con PSA) y Tratamiento Hormonal diferido con esquema similar al utilizado en el CaP Localizado de Alto Riesgo:

En pacientes con expectativa de vida <10 años, frágiles (G8 cuestionario evidencio- Actividades de la vida diaria anormales >2 -Pérdida de peso >10% -Comorbilidades según el *Cumulative Illness Rating Score-Geriatrics*; grados 3-4) o que no acepten las complicaciones derivadas del tratamiento radical.

Directrices para el tratamiento del Cáncer de Próstata de Riesgo Bajo EUA

Recomendaciones	Calificación de fuerza
Espera vigilante	
Tratar a los pacientes con una esperanza de vida <10 años mediante conducta expectante.	Fuerte
Vigilancia activa (AS)	
Tratar a los pacientes con una esperanza de vida > 10 años y enfermedad de bajo riesgo mediante AS.	Fuerte
Selección de pacientes	
Los pacientes con histología intraductal en la biopsia deben excluirse de la AS.	Fuerte
Realice una resonancia magnética (MRI) antes de una biopsia de confirmación si ninguna MRI ha sido fuerte. realizado antes de la biopsia inicial.	
Realice tanto una biopsia dirigida (de cualquier lesión PI-RADS > 3) como una biopsia sistemática si se realiza una biopsia de confirmación.	Fuerte
Si no se dispone de resonancia magnética, se deben realizar biopsias de próstata confirmatorias según el protocolo. Débil	
Si a un paciente se le ha realizado una resonancia magnética inicial seguida de biopsias sistemáticas y dirigidas, no hay necesidad de biopsias de confirmación.	Débil
Seguimiento de pacientes	
Las biopsias repetidas deben realizarse al menos una vez cada 3 años durante 10 años.	Débil
En caso de progresión del antígeno prostático específico o cambio en el tacto rectal o en los hallazgos de la resonancia magnética, no avance al tratamiento activo sin repetir la biopsia.	Fuerte

CÁNCER DE PROSTATA LOCALIZADO DE RIESGO INTERMEDIO.

El manejo de este tipo de cáncer depende de varios factores que incluyen el riesgo de progresión de la enfermedad, el estado de salud general del paciente y sus preferencias personales.

Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata localizado incluyen:

- **Observación o Vigilancia Activa:** Esta opción es adecuada para hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable, con expectativa de vida > 10 años, con bajo porcentaje de patrón de Gleason 4, bajo volumen tumoral, baja densidad de PSA y/o bajo riesgo genómico (análisis tumoral molecular del tejido).

- **Cirugía:** Esta es la opción de tratamiento más eficaz para el cáncer de próstata localizado, pero puede provocar efectos secundarios, como disfunción eréctil y problemas de incontinencia urinaria.

- **Radioterapia:** La radioterapia puede administrarse en combinación con la cirugía o como tratamiento único.

- **Terapia Focal:** Las opciones de terapia focal incluyen la criocirugía, el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), la terapia con protones y ablación laser (casos seleccionados del grupo 2 score Gleason 7: 3+4 que desean preservar la función sexual y urinaria).

De acuerdo con las Directrices sobre el cáncer de próstata EUA 2023, la tasa de Índice de Comorbilidad de Charlson (CSS) para CaP localizado conducen a una esperanza de vida de al menos 10 años; por lo que se debe considerar al indicar cualquier beneficio de tratamiento activo. Al mismo tiempo, se debe considerar las comorbilidades ya que es tan importante como la edad para predecir la esperanza de vida en hombres con CaP. El aumento de la comorbilidad aumenta en gran medida el riesgo de morir por causas no relacionadas con la CaP.

Modalidades de tratamiento.

Tratamiento diferido: Vigilancia Activa y Espera Vigilante.

- ***Vigilancia Activa (VA):*** Esta tiene como objetivo evitar el tratamiento innecesario y, en consecuencia, los efectos secundarios, en hombres con CaP clínicamente localizado y una esperanza de vida de 10 años o más, que no requieren tratamiento inmediato, pero que al mismo tiempo logran el momento correcto para el tratamiento curativo en aquellos que finalmente lo hacen. Los pacientes permanecen bajo estrecha vigilancia a través de programas de vigilancia estructurados con un seguimiento regular que consiste en pruebas de PSA, examen clínico, imágenes por resonancia magnética y biopsias de próstata repetidas, con un tratamiento curativo impulsado por umbrales predefinidos indicativos de una enfermedad potencialmente mortal, que todavía es curable, mientras se tiene en cuenta la esperanza de vida individual.

- ***Espera Vigilante*** **(EV):** Se refiere al manejo conservador de los pacientes que se consideran inadecuados para el tratamiento curativo desde el principio, y los pacientes son clínicamente "observados" para el desarrollo de progresión local o sistémica con quejas (inminentes) relacionadas con la enfermedad, en la etapa en la que luego son tratados de forma paliativa de acuerdo con sus síntomas con el fin de mantener la calidad de vida.

Hay dos Ensayos controlados aleatorios y una revisión Cochrane que comparan los resultados de vigilancia activa con espera vigilante.

El estudio SPCG-4 fue de la era pre-PSA, que aleatorizó a los pacientes de Espera Vigilante (EV) o Prostatectomía Radical (PR). El estudio encontró

que RP proporciona una Supervivencia específica del cáncer (CSS), OS y PFS superiores en comparación con EV con una mediana de seguimiento de 23,6 años (rango de 3 semanas a 28 años). Sin embargo, el beneficio a favor de RP sobre EV solo fue evidente después de 10 años.

El ensayo PIVOT, realizado a principios de la era PSA, hizo una comparación similar entre PR vs. EV en 731 hombres (50% con enfermedad no palpable), pero en contraste con el SPCG-4, encontró poco, o ningún beneficio de PR (incidencia acumulada de muerte por todas las causas, PR vs. observación: 68% *vs*. 73%; PR: 0,92, IC del 95%: 0,84–1,01) dentro de un período de seguimiento medio de 18,6 años (rango intercuartil, 16,6 a 20 años).

El análisis exploratorio de los subgrupos mostró que el beneficio límite de la RP fue el más marcado para la enfermedad de riesgo intermedio (RR: 0,84, IC del 95 %: 0,73 a 1,098), pero no hubo ningún beneficio en los pacientes con enfermedad de riesgo bajo o alto. En general, no hubo efectos adversos sobre la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y el bienestar psicológico en los primeros 5 años. Sin embargo, una de las críticas del ensayo PIVOT es la tasa de mortalidad general relativamente alta en el grupo EV en comparación con las series más contemporáneas.

Una revisión Cochrane realizó un análisis conjunto comparando PR vs EV. Se incluyeron tres estudios; el SPCG-4 y PIVOT mencionados anteriormente y el estudio del Grupo de Investigación Urológica Cooperativa de Administración de Veteranos (VACURG) que se llevó a cabo en la era anterior a la PSA. Los autores encontraron que la PR en comparación con EV redujo el tiempo hasta la muerte por cualquier causa (HR: 0,79, IC del 95%: 0,70–0,90), el tiempo hasta la muerte por CaP (HR: 0,57, IC del 95%: 0,40-4,73) y el tiempo hasta la metástasis.

Tratamiento Focal.

Actualmente la AUA recomienda que la ablación pueda considerarse en pacientes seleccionados y adecuadamente informados. Los pacientes que están siendo considerados para la ablación deben tener Cáncer de próstata de riesgo intermedio ya que faltan datos que respalden el tratamiento de la enfermedad de alto riesgo con ablación, mientras que los pacientes con cánceres de bajo riesgo deben ser tratados preferiblemente con vigilancia activa, mientras que los que están considerando la ablación deben ser asesorados con respecto a los efectos secundarios y el riesgo de recurrencia

y deben ser seguidos después de la ablación con PSA, DRE, resonancia magnética y biopsia adaptadas a sus características específicas de salud y cáncer.

La indicación de crioablación en pacientes seleccionados tiene diferentes variables; pero, de acuerdo con las directrices de la AUA de 2022 recomiendan la crioablación como una opción en el cáncer de próstata de riesgo intermedio; solo después de recomendar otros tratamientos radicales, como la Prostatectomía Radical o la Radioterapia. Al mismo tiempo, recomiendan además que los pacientes con Cáncer de próstata desfavorable de riesgo intermedio y de alto riesgo solo se sometan a ablación en el entorno del ensayo. En el caso que los pacientes que no están dispuestos o no pueden someterse a tratamientos estándar con enfermedad de riesgo intermedio, se puede optar por recomendar la crioablación focal de glándula entera.

El objetivo de la ablación guiada por imágenes es dirigirse a la lesión con un margen adecuado, preservando al mismo tiempo las estructuras circundantes. En los últimos años, se ha propuesto una terapia dirigida como una opción superior debido al mayor riesgo de efectos secundarios urinarios y sexuales asociados con la ablación de la glándula entera y de gran volumen [5].

Tratamiento Quirúrgico: Prostatectomía Radical.

Principios de la Cirugía según la AUA:

- A los pacientes que eligen una prostatectomía radical, se les debe realizar una preservación de nervios, cuando sea oncológicamente apropiado. (Recomendación Moderada. Nivel de Evidencia: Grado B).
- La Linfadenectomía pélvica proporciona información de estadificación, que puede guiar el manejo futuro, pero no tiene una mejora consistentemente documentada en la supervivencia libre de metástasis, específica de cáncer o general. (Recomendación Moderada; Nivel de Evidencia: Grado B).
- Estratificar a los pacientes con ganglios linfáticos positivos identificados en la prostatectomía radical en función de las variables patológicas y el PSA postoperatorio. (Opinión de Expertos).
- Se pueden ofrecer a los pacientes con ganglios linfáticos positivos identificados en una prostatectomía radical y un PSA postoperatorio indetectable, terapia adyuvante u observación (Recomendación condicional; Nivel de Evidencia: Grado C).

- No se deben recomendar rutinariamente la radioterapia adyuvante después de una prostatectomía radical. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A)

Los enfoques quirúrgicos se han expandido de los enfoques abiertos perineales y retropúbicos a las técnicas laparoscópicas y asistidas por robótica. En 2002, se introdujo RALP utilizando el *Da Vinci Surgical System® de Binder*. Esta tecnología combinó las ventajas mínimamente invasivas de la RP laparoscópica con la mejora de la ergonomía del cirujano y una mayor facilidad técnica de la reconstrucción de la sutura de la anastomosis vesicouretral y ahora se ha convertido en el enfoque mínimamente invasivo preferido cuando está disponible.

Los principales resultados de los ensayos controlados aleatorios que implican PR se resumen a continuación:

Study	Acronym	Population	Treatment period	Median FU (mo)	Risk category	CSS (%)
Bill-Axelson, *et al.* 2018 [496]	SPCG-4	Pre-PSA era	1989-1999	283	Low risk and intermediate risk	80.4 (at 23 yr.)
Wilt, *et al.* 2017 [503]	PIVOT	Early years of PSA testing	1994-2002	152	Low risk and intermediate risk	95.9 91.5 (at 19.5 yr.)
Hamdy, *et al.* 2016 [485]	ProtecT	Screened population	1999-2009	120	Mainly low- and intermediate risk	99 (at 10 yr.)

CSS = cancer-specific survival; FU = follow-up; mo = months; PSA = prostate-specific antigen; yr. = year.

De acuerdo con las directrices de la EUA 2023 el ADT neoadyuvante se asocia con una disminución de la tasa de pT3 (*downstaging*), una disminución de los márgenes positivos y una menor incidencia de LN positivos. Estos beneficios son mayores con el aumento de la duración del tratamiento (hasta 8 meses). Sin embargo, dado que no se demostró que la supervivencia libre de recaídas del PSA ni la CSS mejoraran, el ADT neoadyuvante no debe considerarse como práctica clínica estándar.

Estos hallazgos fueron respaldados por una revisión sistemática y un metaanálisis del 2021. Ensayos controlados aleatorios recientes compararon la hormona liberadora de hormona luteinizante neoadyuvante (LHRH) sola con LHRH más acetato de abiraterona más prednisona (AAP) antes de la PR en 65 pacientes localizados de alto riesgo con CaP. Se encontró que los pacientes en el brazo combinado tenían un volumen tumoral significativamente más bajo y una BCR significativamente más baja a > 4 años de seguimiento (p = 0,0014).

Un análisis conjunto de 3 ECA, incluidos 117 pacientes, y la evaluación del impacto de la terapia de privación neoadyuvante intensa ha informado de una tasa de respuesta patológica completa del 9,4 %, con mejores resultados de BCR en respondedores completos. Se requiere más evidencia de apoyo antes de recomendar la terapia neoadyuvante combinada, incluida la abiraterona, antes de la PR.

Otro RCT (CALGB 90203), comparando PR solo con PR con Terapia Quimiohormonal Neoadyuvante (CHT), incluido el docetaxel para CaP localizado de alto riesgo clínico, no cumplió con el objetivo principal del estudio de PFS bioquímico a los 3 años después de la operación, debido a la contaminación con RT de rescate temprano (SRT).

Como resultado, actualmente no se recomienda CHT a menos que los datos a largo plazo muestren un beneficio de supervivencia utilizando los criterios de valoración clínicos.

Radioterapia en Cáncer de Próstata.

Principios de la Radiación en Cáncer de Próstata según la AUA:

- Se debe utilizar el aumento de la dosis cuando la EBRT es el tratamiento principal para los pacientes con cáncer de próstata. (Recomendación Fuerte: Nivel de Evidencia: Grado A).

- La terapia de protones es una opción de tratamiento, pero no se ha demostrado que sea superior a otras modalidades de radiación en términos de perfil de toxicidad y resultados del cáncer. (Recomendación Condicional: Nivel de Evidencia: Grado C).

- Se Puede ofrecer EBRT hipofraccionada moderada para pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio que elijan EBRT. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A).

- Los pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio que eligen la radioterapia, los médicos no deben irradiar selectivamente los ganglios linfáticos pélvicos. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado B).

La alta probabilidad de falla al tratamiento elegido, necesidad de nueva terapéutica y conlleva a la progresión de la enfermedad, donde está latente en este grupo de riesgo.

desfavorable que eligen la radioterapia, los médicos deben ofrecer la adición de ADT a corto plazo (de cuatro a seis meses) con radioterapia. (Recomendación Fuerte; Nivel de Evidencia: Grado A).

PRINCIPIOS DE LA RADIOTERAPIA

Tabla 1: A continuación se describen ejemplos de regímenes que han demostrado eficacia y toxicidad aceptable. El régimen óptimo para un paciente en particular exige la evaluación de las condiciones de comorbilidad, síntomas obstructivos y toxicidad del tratamiento. Pueden usarse otros esquemas de fraccionamiento en tanto se consideren principios oncológicos sólidos y una estimación adecuada de la DBE. Ver otras recomendaciones, inclusive las recomendaciones para el TSA neoadyuvante/concomitante/adyuvante en PROS-3, PROS-4, PROS-5, PROS-6, PROS-7, PROS-9, PROS-13, y PROS-G.

Régimen	Dosis/fraccionamiento preferido	Grupo de riesgo según NCCN (✓ indica un régimen adecuado si se administra radioterapia)					
		Muy bajo y bajo	Intermedio favorable	Intermedio desfavorable	Riesgo alto y muy altoh	Regional N1	M1 de bajo volumen[a]
RTHE							
Hipofraccionamiento moderado (preferido)	3 Gy por 20 fracciones 2,7 Gy por 26 fracciones 2,5 Gy por 28 fracciones	✓	✓	✓	✓	✓	
	2,75 Gy por 20 fracciones						✓
Fraccionamiento convencional	1,8 a 2 Gy por 37 a 45 fracciones	✓	✓	✓	✓	✓	
Ultrahipofraccionamiento	7,25 a 8 Gy por 5 fracciones 6,1 Gy por 7 fracciones	✓	✓	✓	✓		
	6 Gy por 6 fracciones						✓
Monoterapia de braquiterapia							
LDR Yodo 125 Paladio 103 Cesio 131	145 Gy 125 Gy 115 Gy	✓	✓				
HDR Iridio 192	13,5 Gy por 2 implantes 9,5 Gy BID por 2 implantes	✓	✓				
RTHE y braquiterapia (combinado con 45 a 50,4 Gy por 25 a 28 fracciones o 37,5 Gy por 15 fracciones)							
LDR Yodo 125 Paladio 103 Cesio 131	110 a 115 Gy 90 a 100 Gy 85 Gy			✓	✓		
HDR Iridio 192	15 Gy por 1 fracción 10,75 Gy por 2 fracciones			✓	✓		

Es importante destacar que la revisión sistemática realizada para el desarrollo de directrices de la AUA no identificó ensayos aleatorios que compararan la EBRT con la braquiterapia.

Cabe destacar que un análisis retrospectivo reciente entre pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio (n=684) no encontró ninguna diferencia entre la EBRT (75,3 Gy) frente a la braquiterapia (semillas de yodo radiactivo a una dosis periférica mínima de 145 Gy), con o sin ADT neoadyuvante, en la puntuación de propensión ajustada a la supervivencia libre de metástasis a 10 años (91% frente a 94 %), la supervivencia específica del cáncer de próstata (96% frente al 95%), o la supervivencia general (76 % frente al 78%).

La EBRT se asoció con una disminución de la probabilidad de mortalidad por recurrencia bioquímica (57% frente al 80%).

La alta probabilidad de falla al tratamiento elegido, necesidad de nueva terapéutica y conlleva a la progresión de la enfermedad, donde está latente en este grupo de riesgo.

Recomendaciones	Calificación de fuerza
Espera vigilante (WW)	
Ofrecer WW en pacientes asintomáticos con esperanza de vida < 10 años.	Fuerte
Vigilancia activa (AS)	
Ofrezca AS a pacientes altamente seleccionados con enfermedad del grupo 2 de grado ISUP (es decir, < 10 % de patrón 4, PSA < 10 ng/mL, < cT2a, baja extensión de la enfermedad en las imágenes y baja extensión de la biopsia [definida como < 3 núcleos positivos y afectación del cáncer < 50 % de afectación del núcleo [IC]/ por núcleo]), u otro elemento único de enfermedad de riesgo intermedio con baja extensión de la enfermedad en las imágenes y baja extensión de la biopsia, aceptando el posible aumento del riesgo de progresión metastásica.	Débil
Los pacientes con enfermedad del grupo 3 de grado ISUP deben excluirse de los protocolos de AS.	Fuerte
Reclasificar a los pacientes con enfermedad del grupo 2 de grado ISUP de bajo volumen incluida en los protocolos de AS, si las biopsias sistemáticas repetidas no basadas en resonancia magnética realizadas durante la monitorización revelan > 3 núcleos positivos o IC máximo > 50 %/núcleo de enfermedad ISUP 2.	Débil
Prostatectomía radical (PR)	
Ofrecer PR a pacientes con esperanza de vida > 10 años.	Fuerte
La prostatectomía radical se puede retrasar de forma segura durante al menos 3 meses.	Débil
Ofrecer cirugía para preservar los nervios a pacientes con bajo riesgo de enfermedad extracapsular en ese lado.	Fuerte
Disección extendida de ganglios linfáticos pélvicos (ePLND)	
Realice una ePLND según el riesgo previsto de invasión de ganglios linfáticos (nomograma validado, consulte la Sección 6.1.2.3.2).	Débil
Tratamiento radioterapéutico	
Ofrecer braquiterapia de tasa de dosis baja (LDR) a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio favorable según NCCN.	Fuerte
Ofrecer radioterapia de intensidad modulada (IMRT)/terapia de arco volumétrico modulado (VMAT) más radioterapia guiada por imágenes (IGRT), con una dosis total de 76 a 78 Gy o hipofraccionamiento moderado (60 Gy/20 fx en 4 semanas o 70 Gy/ 28 fx en 6 semanas), en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT) a corto plazo (4 a 6 meses).	Fuerte
Ofrecer un refuerzo de braquiterapia LDR combinada con IMRT/VMAT más IGRT a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio desfavorable según NCCN, en combinación con ADT a corto plazo (4 a 6 meses).	Débil
Ofrecer un refuerzo de braquiterapia de tasa de dosis alta (HDR) combinada con IMRT/VMAT más IGRT a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio desfavorable según NCCN, en combinación con ADT a corto plazo (4 a 6 meses).	Débil
Otras opciones terapéuticas	
Ofrezca terapia ablativa de toda la glándula (como crioterapia, ultrasonido enfocado de alta intensidad, etc.) o terapia ablativa focal solo dentro de ensayos o registros clínicos.	Fuerte
No ofrecer monoterapia con ADT a hombres asintomáticos que no puedan recibir ningún tratamiento local.	Débil

CÁNCER DE PROSTATA LOCALIZADO DE ALTO RIESGO Y MUY ALTO RIESGO

El Cáncer de próstata localizado de alto riesgo comprende un desafío para los urólogos y oncólogos, ya que el tratamiento estándar ideal no está bien esclarecido.

El Cáncer de próstata localizado de alto riesgo corresponde del 15 al 18% de aparición cuando realizamos un diagnóstico, lo que lo hace un grupo de riesgo un poco frecuente, representando una mortalidad del 30 al 50%, con un riesgo de recaída bioquímica del 70%.

La alta probabilidad de falla al tratamiento elegido, necesidad de nueva terapéutica y conlleva a la progresión de la enfermedad, donde está latente en este grupo de riesgo.

Existen varias clasificaciones del Cáncer de próstata de alto riesgo, entre las más utilizada por muchos años la de D'Amico, que evalúa los parámetros, PSA, Gleason, TNM, que en la actualidad hemos tenido algunos cambios en vista del pronóstico tan heterogéneo.

Entre las nuevas clasificaciones tenemos:

National Comprehensive Cancer Network® NCCN:

ALTO RIESGO	MUY ALTO RIESGO
No tiene características de muy alto riesgo y tiene exactamente una característica de alto riesgo. característica: • cT3a o • Grupo de grado 4 o Grupo de grado 5 o • PSA >20 ng/mL	Tiene al menos uno de los siguientes: • cT3b–cT4 • Patrón de Gleason primario 5 • 2 o 3 características de alto riesgo • >4 núcleos con grupo de grado 4 o 5

European Association of Urology EAU

ALTO RIESGO PSA > 20 NG/ML O GS > 7 (ISUP GRADO 4/5) O T2C	CUALQUIER PSA CUALQUIER GS (CUALQUIER GRADO ISUP) CT3-4 O CN+
	Localmente Avanzado

Estadificar y estratificar adecuadamente a los pacientes en este grupo de riesgo es la base fundamental del éxito del tratamiento a elegir, es por ello

que debemos evaluar más allá de las herramientas habituales (PSA, tacto, TNM), incorporar los estudios de imagen que nos brindan mayor precisión a la hora de tomar una decisión como lo son: resonancia multiparamétrica (RMN) de próstata y Ct-Pet-PSMA, brindando datos precisos a la hora de abordar un paciente con cáncer de próstata localizado de alto riesgo.

Dentro del arsenal del tratamiento se describe según EAU / NCCN:

- Prostatectomía radical
- Prostatectomía Radical + RT +ADT
- RT + ADT
- ADT + Prostatectomía Radical.

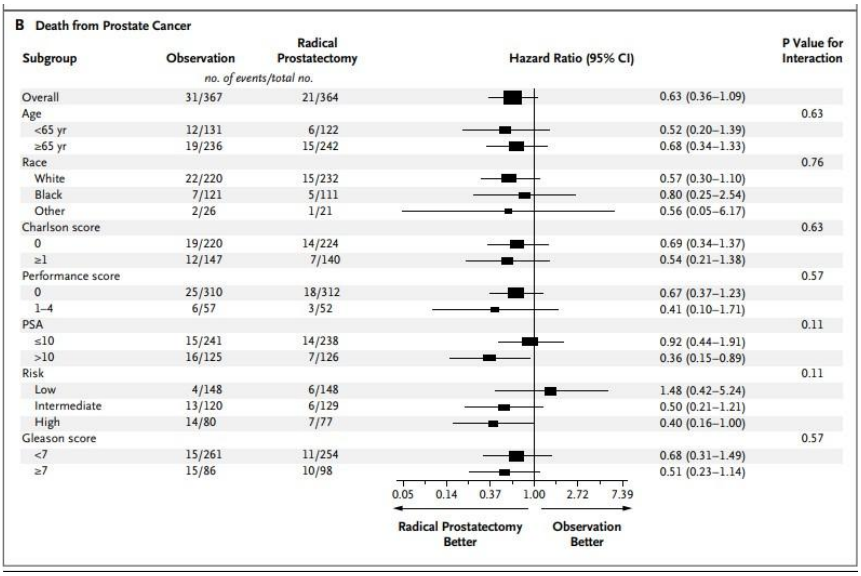
Prostatectomía Radical.

La opción quirúrgica en este grupo de riesgo sigue generando debates en la comunidad de urólogos y oncólogos, ya que se pensaba que la cirugía en este grupo de pacientes agrega morbilidad quirúrgica, limitaciones en el control local, márgenes quirúrgicos positivos y la necesidad de tratamiento de rescate.

Actualmente sabemos que es una opción viable para pacientes con Cáncer de próstata localizado de alto riesgo y, es por ello, que la selección adecuada de los pacientes es importante y debemos tomar en cuenta aquellos tumores que no estén adheridos a estructuras adyacentes, que sean de bajo volumen.

En la actualidad conocemos que la Prostatectomía radical más Linfadenectomía pélvica nos brinda información histológica de gran utilidad, control local a largo plazo, previene complicaciones vs no hacer terapia local; previene complicaciones como hematuria y síntomas obstructivos severos. La prostatectomía radical brinda beneficios claros con tasas que reportan 85-95% de sobrevida específica de cáncer a los 10 años en alto riesgo.

El estudio PIVOT fase III (1994-2002), publicado en el año 2012, grupo seleccionado de pacientes de alto riesgo correspondiente al 26%, riesgo intermedio 34 % edad media 67 años, PSA medio de 7.8 estudio randomizado 1:1 prostatectomía radical vs observación, evaluando 731 pacientes, seguimiento en 10 años la PR brinda beneficio en la sobrevida específica por CaP en el subgrupo de PSA > 10ng/ml 5.6 vs 12.8%, p= 0.02 y alto riesgo 9,1 *vs* 17,5%, p= 0,04.



No existe evidencia de alto grado que indique la cirugía radical de próstata en pacientes localmente avanzado como tratamiento primario. El estudio SPCG-15 es el primer ensayo aleatorizado de fase III multicéntrico, prospectivo y escandinavo que compara la cirugía vs la radioterapia, comparara la mortalidad y los resultados funcionales. El estudio tiene como objetivo aleatorizar 1200 hombres. Sin embargo, se encuentra en dos tercios de su fase y se necesitan 2 años aproximadamente para conclusión definitiva.

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE ALTO RIESGO.

La radioterapia como opción de tratamiento establece resultados favorables brindando una sobrevida libre de enfermedad en 10 años con reducción del riesgo de muerte del 40% y muerte específica por cáncer del 62% con el agregado de bloqueo androgénico EORTC 22863 (2010).

El estudio EORTC 22961 que compara radioterapia más bloqueo androgénico con duración de bloqueo de 36 meses vs 6 meses, se observó un claro beneficio en el bloqueo de larga duración brindando beneficios de sobrevida global a los 5 años con una reducción de riesgo de muerte del 30%.

Las guías NCCN/EAU establecen el uso de radioterapia más bloqueo androgénico de larga duración para pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo. La radioterapia con braquiterapia y ADT está establecido en este grupo de riesgo teniendo en cuenta que debe realizarse en pacientes seleccionados.

Las técnicas de radioterapia que se utilizan en la actualidad son: Radioterapia de intensidad modulada (IMRT), Radioterapia de arco volumétrico (VMAT) o Radioterapia guiada por imagen (IGRT) y Radioterapia corporal estereotáctica (SBRT). Estas nuevas técnicas permiten manejar dosis más altas con mayor precisión dirigidas a la lesión, minimizando así los efectos adversos. La dosis de radiación recomendada de 60Gy a 70Gy.

Directrices para el tratamiento Radical y Paliativo del Cáncer de Próstata Localizado de Riesgo Alto EUA.

Recomendaciones	Calificación de fuerza
Espera vigilante (WW)	
Ofrecer WW a pacientes asintomáticos con esperanza de vida <10 años.	Fuerte
Prostatectomía radical (PR)	
La prostatectomía radical se puede retrasar de forma segura durante al menos 3 meses.	Débil
Ofrecer RP a pacientes seleccionados como parte de una posible terapia multimodal.	Fuerte
Disección extendida de ganglios linfáticos pélvicos (ePLND)	
Realizar una ePLND en CaP de alto riesgo.	Fuerte
No realice una sección congelada de nodos durante la RP para decidir si continuar o abandonar el procedimiento (consulte la Sección 6.2.4.1).	Fuerte
Tratamiento radioterapéutico	
Ofrecer a los pacientes radioterapia de intensidad modulada (IMRT)/terapia de arco volumétrico modulado Fuerte (VMAT) más radioterapia guiada por imágenes (IGRT) con 76 a 78 Gy en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT) a largo plazo (2 a 3 años).	
Ofrecer a los pacientes con buena función urinaria IMRT/VMAT más IGRT con refuerzo de braquiterapia (ya sea a una tasa de dosis alta o a una tasa de dosis baja), en combinación con ADT a largo plazo (2 a 3 años).	Débil
Opciones terapéuticas fuera de la cirugía o radioterapia	
No ofrezca terapia de glándula completa ni focal.	Fuerte
Solo ofrezca monoterapia con ADT a aquellos pacientes que no quieran o no puedan recibir ningún tipo de tratamiento local si tienen un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSA) < 12 meses y un PSA > 50 ng/ml o un tumor poco diferenciado. .	Fuerte

Pautas Generales para el tratamiento del Cáncer de Próstata EAU.

Recomendaciones	Calificación de fuerza
Ninguna modalidad de tratamiento activo ha mostrado superioridad sobre otras opciones de manejo activo o tratamiento activo diferido en términos de supervivencia general y específica del CaP para la enfermedad clínicamente localizada de riesgo bajo/intermedio.	Fuerte
Ofrecer una política de espera vigilante a pacientes asintomáticos con enfermedad clínicamente localizada y con una esperanza de vida < 10 años (según comorbilidades y edad).	Fuerte
Informe a los pacientes que todos los tratamientos locales tienen efectos secundarios.	Fuerte
Tratamiento quirúrgico	
La prostatectomía radical (PR) se puede retrasar de forma segura durante al menos 3 meses desde el diagnóstico en cualquier categoría de riesgo.	Débil
Informar a los pacientes que ningún abordaje quirúrgico (RP abierta, laparoscópica o robótica) ha demostrado claramente superioridad en términos de resultados funcionales u oncológicos.	Débil
Cuando se considere necesaria una disección de ganglios linfáticos (LND) según un nomograma, realice una plantilla de LND extendida para una estadificación óptima.	Fuerte
Considere evitar la cirugía para preservar los nervios cuando exista riesgo de extensión extracapsular ipsilateral (según el estadio cT, el grado ISUP, la resonancia magnética o con esta información combinada en un nomograma).	Débil
No ofrezca terapia neoadyuvante de privación de andrógenos antes de la cirugía.	Fuerte
Tratamiento radioterapéutico	
Ofrezca radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia de arco volumétrico (VMAT) más radioterapia guiada por imágenes (IGRT) para el tratamiento definitivo del CaP mediante radioterapia de haz externo.	Fuerte
Ofrecer hipofraccionamiento moderado (HFX) con IMRT/VMAT más IGRT en la próstata a pacientes con enfermedad localizada (60 Gy/20 fracciones en 4 semanas o 70 Gy/28 fracciones en 6 semanas).	Fuerte
Ofrecer monoterapia de braquiterapia de tasa de dosis baja (LDR) a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio favorable o de bajo riesgo NCCN.	Fuerte
Ofrezca un refuerzo de braquiterapia LDR o de tasa de dosis alta (HDR) combinada con IMRT/VMAT más IGRT a pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio o alto desfavorable NCCN y/o enfermedad localmente avanzada.	Débil
Opciones terapéuticas activas fuera de la cirugía o radioterapia	
Ofrecer crioterapia de glándula completa y ultrasonido enfocado de alta intensidad dentro de un entorno de ensayo clínico o un estudio de cohorte prospectivo bien diseñado.	Fuerte

BIBLIOGRAFÍA.

1. Bolla, M., Van Tienhoven, G., Warde, P., Dubois, J. B., Mirimanoff, R.-O., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Billiet, I., Torecilla, J. L., Pfeffer, R., Cutajar, C. L., Van der Kwast, T., & Collette, L. (2010). External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet Oncology*, *11*(11), 1066–1073. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70223-0

2. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline 2022 Endorsed by SUO

3. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bamgma C et al. Active Surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol 2012; 62: 976-983.

4. De Visschere PJL, Naesens L, Libbrecht JJ et al. What kind of Prostate cancer do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging? Eur Radiol 2016; 26: 1098-1107.

5. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer European Association of Urology 2023

6. Gongora, M., Stranne, J., Johansson, E., Bottai, M., Thellenberg Karlsson, C., Brasso, K., Hansen, S., Jakobsen, H., Jäderling, F., Lindberg, H., Lilleby, W., Meidahl Petersen, P., Mirtti, T., Olsson, M., Rannikko, A., Røder, M. A., Henrik Vincent, P., & Akre, O. (2022). Characteristics of patients in SPCG-15—A randomized trial comparing radical prostatectomy with primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy in men with locally advanced prostate cancer. *European Urology Open Science*, *41*, 63–73. https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.04.013

7. Mottet N, Cornford P, Van Den Berg et al. Guidelines on Prostate Cancer, 2023.

8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guideline in Oncology: Prostate Cancer NCCN, 2022.

9. On, G. (s/f). *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG*. Cloudfront.net. https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf

10. Sanda, M. G., Cadeddu, J. A., Kirkby, E., Chen, R. C., Crispino, T., Fontanarosa, J., Freedland, S. J., Greene, K., Klotz, L. H., Makarov, D. V., Nelson, J. B., Rodrigues, G., Sandler, H. M., Taplin, M. E., & Treadwell, J. R. (2018). Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I: Risk stratification, shared decision making, and care options. *The Journal of Urology*, *199*(3), 683–690. https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095

11. Schoder FH, Hugosson MJ, Tamela TL et al. Screening and Prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Stydy of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 113 years of follow-up. Lancet 2014; 384: 2027-2035.

12. Weinred JC, Barentsz JO, Choyke PL et al. PI-RADS Prostate Imaging-Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol 2016; 69: 16-40.

13. Wilkins, L. J., Tosoian, J. J., Sundi, D., Ross, A. E., Grimberg, D., Klein, E. A., Chapin, B. F., & Nyame, Y. A. (2020). Surgical management of high-risk, localized prostate cancer. *Nature Reviews. Urology*, *17*(12), 679–690. https://doi.org/10.1038/s41585-020-00384-7

14. Wilt, T. J., Brawer, M. K., Jones, K. M., Barry, M. J., Aronson, W. J., Fox, S., Gingrich, J. R., Wei, J. T., Gilhooly, P., Grob, B. M., Nsouli, I., Iyer, P., Cartagena, R., Snider, G., Roehrborn, C., Sharifi, R., Blank, W., Pandya, P., Andriole, G. L., … Wheeler, T. (2012). Radical prostatectomy versus

observation for localized prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, *367*(3), 203–213. https://doi.org/10.1056/nejmoa1113162

15. Woodrum, D.A.; Kawashima, A.; Gorny, K.R.; Mynderse, L.A. Magnetic Resonance-Guided Prostate Ablation. *Semin. Intervent. Radiol.* **2019**, *36*, 351–366. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

16. Tay, K.J.; Polascik, T.J.; Elshafei, A.; Tsivian, E.; Jones, J.S. Propensity Score-Matched Comparison of Partial to Whole-Gland Cryotherapy for Intermediate-Risk Prostate Cancer: An Analysis of the Cryo On-Line Data Registry Data. *J. Endourol.* **2017**, *31*, 564–571. [**Google Scholar**] [**CrossRef**] [**PubMed**]

17. mage-Guided Prostate Cryoablation: State-of-the-Art Vijay Ramalingam, Colin J. McCarthy, Spencer Degerstedt and Muneeb Ahmed Journal: Medicina, **2023** Volume:59 Number: 1589

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.8

CAPÍTULO 7.

Tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado

Dr. José Manuel Rojas, Dr. Alberto Pieretti, Dr. Mario Marín, Dr. Giuseppe Figurelli

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento del Cáncer de próstata existen muchas dudas clínicas respecto a la mejor manera de abordar este tema; particularmente, en situaciones clínicas donde la evidencia científica es escasa o contradictoria.

El tratamiento del Carcinoma de próstata depende de muchos factores como el estadio, la estratificación de riesgos, basándose en características del tumor, la condición clínica del paciente, su sobrevida estimada y las expectativas del propio paciente.

El Carcinoma de próstata localmente avanzado comprende a los tumores con extensión extracapsular uni o bilateral (**T3a**), con invasión a vesículas seminales (**T3b**) o los tumores que se han fijado o invadido a otras estructuras anatómicas adyacentes como el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared pélvica (**T4**). Incluye también los tumores con cualquier grado de invasión local o no, con evidencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales (**N1**). En resumen, corresponde al TNM: **T3 – T4 N0 M0 y T1 – T4 N1 M0.** [1, 2, 3]

Actualmente, este grupo de pacientes es considerado generalmente en conjunto con subclasificaciones de riesgo más o menos congruentes entre las distintas sociedades y asociaciones urológicas, incluyendo en el estudio y descripción de este grupo a pacientes con riesgo alto, riesgo muy alto y localmente avanzado como una misma categoría, haciendo entonces recomendaciones que los abarcan en un todo.

De acuerdo a los grupos de riesgo para recurrencia de la EAU 2017, el grupo de Alto Riesgo comprende a los pacientes con PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7 (ISUP grado 4/5) o tumores T2c, y pacientes con cualquier nivel de PSA o Gleason (cualquier grado ISUP) con tumores T3 a T4 o Metástasis ganglionar regional N1, estos últimos correspondientes al TNM "Localmente Avanzado" y de Muy Alto Riesgo según la EAU 2019. [1, 2, 3]

El reto consiste en identificar adecuadamente a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión y de desarrollar metástasis y muerte, para extraer de ellos a quienes pueden recibir un tratamiento único radical y quienes requieren un tratamiento multimodal. Esto es especialmente crucial en el carcinoma prostático localmente avanzado debido a las limitaciones frecuentes para valorar adecuadamente la afectación extracapsular. Para ello contamos con herramientas que nos ayudan a caracterizar ese riesgo, como estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Tomografía Computarizada (TAC), Tomografías por Emisión de positrones (CT-PET), información de las biopsias, asociación de factores de pronósticos, criterios del antígeno prostático (PSA) como su valor total y la velocidad de duplicación, y herramientas de más reciente introducción como el PET-PSMA.

La RMN es un excelente predictor de extensión extracapsular preoperatoria con una eficacia de 77-80%, y de la invasión a vesículas seminales (Guías EAU-NCCN-ESUR).[2,3,4,5] El CT-PET tiene utilidad en pacientes con estudios convencionales negativos, pero con una alta sospecha de afectación, con una sensibilidad de 62% y especificidad de 92% para detectar Mt ganglionar.[6] Para ampliar las posibilidades de precisión diagnóstica se recomienda hacer muestras de vesículas seminales especialmente en los pacientes en los cuales este hallazgo positivo pudiera inferir un cambio de tratamiento; también en pacientes > a T2a, PSA > 10 ng/ml y pacientes con Biopsia positiva en la base prostática.[2,7]

La gammagrafía ósea y la TAC siguen teniendo utilidad y aceptación general como herramientas de detección de enfermedad extracapsular y N1 para todos los pacientes de alto riesgo y en cualquier tumor T3 o T4, pero también en los pacientes hasta T2 con un nomograma que prediga en más del 10% la probabilidad de Mt ganglionar. Al utilizar PSMA-PET o Resonancia Magnética de cuerpo entero para aumentar la sensibilidad, se debe tener en cuenta la falta de datos y la aún insuficiente evidencia sobre el manejo de este grupo de pacientes únicamente con este tipo de imágenes; aun así, es probable que su uso para estadificar pueda mejorar los resultados clínicos y optimizar el tratamiento sistémico local o adyuvante. Se requiere definir qué nivel de riesgo para Mt es suficiente para realizar la estadificación por PET-PSMA que supere el riesgo de falsos positivos con el potencial manejo perjudicial de un tratamiento excesivo.
[8,9]

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO.

Las opciones terapéuticas para el manejo del carcinoma de próstata de alto riesgo y localmente avanzado incluyen procedimientos quirúrgicos, radioterapia y tratamiento hormonal (terapia de deprivación androgénica) que, en la mayoría de los casos, especialmente los tumores localmente avanzados T3- T4 N0 o N1, consiste en una combinación de los anteriores a modo de "tratamiento multimodal".

CIRUGIA RADICAL.

La Prostatectomía radical es una opción para pacientes con diagnóstico inicial pretratamiento con enfermedad T3-T4 N0, "siempre como parte de una terapia multimodal", la cual ha reportado en series retrospectivas más de 60% de sobrevida de cáncer específica a los 15 años y más del 75% de sobrevida global a los 10 años.[4,10,11,12,13,14,15] Es una opción razonable en un paciente con volumen tumoral bajo, sin fijación tumoral a la pared pélvica ni a estructuras adyacentes (T3) siendo los candidatos un grupo selecto de pacientes de alto riesgo.[11,16]

En caso de sospecha de positividad en ganglios linfáticos durante la cirugía en un paciente inicialmente catalogado como N0, se recomienda no suspender el curso de la prostatectomía (EAU *Guidelines* 2023).[10,11] En comparación con la radioterapia los datos que sustentan su recomendación son más limitados y basados especialmente en series retrospectivas.[17,18,19,20] Tiene como ventaja respecto a la radioterapia la obtención de un espécimen completo para el análisis patológico.[18] La tasa de radioterapia de rescate post prostatectomía radical se sitúa en 76% Vs 43% de tasa de tratamiento de rescate para pacientes tratados inicialmente con RT.

El abordaje "multimodal" incluye, prostatectomía radical + Hormonoterapia adyuvante/rescate y/o radioterapia.[15] En pacientes sin ganglios positivos tras la cirugía (N0) se recomienda radioterapia adyuvante pero no se recomienda hormonoterapia.

En el paciente N1 posterior a Prostatectomía radical si está indicado el tratamiento combinado radiante o con hormonoterapia. En este paciente el tratamiento hormonal debe ser prolongado durante 2 años.[21] Una excepción podría ser el paciente N1 post cirugía + linfadenectomía, con hallazgo de

ganglios positivos en número ≤ 2 y un PSA < 0,1 ng/ml, a quien se puede ofrecer manejo expectante (observación).

LINFADENECTOMIA.

Debido al riesgo estimado de ganglios positivos mayor a 5% se recomienda realizar una linfadenectomía extendida de ganglios pélvicos como procedimiento estándar para este estadio con fuerte recomendación por la EAU, siendo la modalidad más utilizada actualmente. [11,15,21]

Con este procedimiento se puede obtener información más precisa para la selección del paciente con indicación de terapia adyuvante. [22,23] Algunos estudios le otorgan un potencial curativo en presencia de ganglios con metástasis microscópicas, y varios estudios han reportado una asociación entre el número de ganglios obtenidos y el pronóstico oncológico. [24,25,26]

La disección ganglionar incluye a los ganglios obturatrices, iliacos externos e internos. Incluye el tejido fibroaereolar que rodea y se extiende medial a la arteria iliaca externa, arteria iliaca interna y bifurcación de la vena iliaca externa e interna (límite superior), el origen de la vena circunfleja superficial (límite inferior), y la pared lateral de la pelvis en la fosa obturatriz (limite medial). Puede incluir ganglios mediales a la arteria iliaca común hasta el cruce de los uréteres. Dentro de estos límites se encuentra el 75% del drenaje linfático de la próstata comparado con un 38% en la disección tradicional. [27]

RADIOTERAPIA.

Para los pacientes con Cáncer de próstata de alto riesgo, internacionalmente se recomienda el tratamiento con RT en la próstata en combinación con hormonoterapia (terapia de deprivación androgénica) a largo plazo, tanto como 2 a 3 años, o una combinación de Cirugía radical más linfadenectomía extendida y radioterapia, como señalado anteriormente, siempre bajo el mismo concepto terapéutico de terapia multimodal. [28,29]

Las directrices más recientes de la AEU recomiendan además ofrecer 2 años de Abiraterona más hormonoterapia después de la RT definitiva inicial para pacientes de alto riesgo M0, incluidos aquellos con enfermedad N1. [10,29,30]

Como tratamiento adyuvante posterior a cirugía está indicada en pacientes pT3, con márgenes positivos en la pieza quirúrgica, Gleason 8-10 o

con compromiso de las vesículas seminales. [31,32] Se recomienda su administración dentro del primer año de la cirugía, una vez el paciente se haya recuperado de los efectos de la misma.

Se ha reportado una mejoría del 20% en supervivencia libre de recidiva bioquímica para pacientes con extensión extracapsular, invasión a vesículas seminales y/o márgenes positivos, con beneficio en sobrevida libre de progresión clínica o bioquímica [32,33,34]; se recomienda iniciar la radioterapia de salvataje con valores de PSA ≤ 0,5 ng/ml lo cual se asocia con una menor progresión. [35]

Seguidamente un resumen del tratamiento con radioterapia para pacientes con Carcinoma prostático localmente avanzado no operados y pacientes con cirugía radical con márgenes positivos y, una descripción general del tratamiento radiante.

Definiciones en RT.

Consiste en la aplicación de rayos X de alta energía que se utilizan con fines terapéuticos, a diferencia de los rayos x de baja energía con fines diagnósticos (ejemplo una placa de rayos x). Actualmente la RT utilizada para los tratamientos de tumores en general, a diferencia de la radioterapia en 2d que se usaba hace 15 años, es de tecnología avanzada en 3D dirigida por imágenes a través de una tomografía computarizada, que nos permite identificar el área del tumor (próstata) y al mismo tiempo los órganos adyacentes sanos (en este caso vejiga y recto), que por su localización anatómica están involucrados en los campos de tratamiento.

La finalidad de esta técnica avanzada 3D es involucrar el menor volumen posible de los órganos a riesgo; para así, reducir el mayor porcentaje de daño y por ende de toxicidad aguda (disuria, poliuria, dificultad para orinar, dolores cólicos abdominales, diarrea y proctalgia, rectitis actínica, los cuales eran comunes en los tratamientos de hace 15 años con radioterapia en 2D; por lo que permite administrar a la próstata una dosis tumor curativa que varía entre 7020 (Fx 180cGy) o 7000 (Fx 200cGy).

Esto se logra con un software especial que permite ubicar con precisión la próstata y los órganos a riesgo, de tal manera que el tratamiento va dirigido solo a la próstata y a las áreas ganglionares e involucrando el menor volumen posible de los órganos a riesgo. Esto se logra a través de dos técnicas:

1. **RT en 3D estándar** en la cual se distribuyen los rayos de manera configurada y dirigidos en forma de caja, lo que hace que se involucre un mayor porcentaje de volumen de órganos sanos que se encuentren en el campo de tratamiento, lo cual hace que el paciente presente una mayor toxicidad aguda durante el tratamiento, en comparación con la radioterapia de intensidad modulada (I**MRT**).
2. **RT 3D de intensidad modulada (IMRT)** Es una tecnología más avanzada que reduce los efectos agudos denominada radioterapia de intensidad modulada o IMRT, donde la distribución de los rayos puede modularse y adaptarse propiamente a los contornos previamente demarcados - están dirigidos a la próstata y a los ganglios - disminuyendo así el volumen de órganos sanos involucrados en el campo de tratamiento y reduciendo con ello la toxicidad aguda o crónica del tratamiento.
3. También dentro de la IMRT existe la terapia de arco (VMAT) el cual disminuye el tiempo de tratamiento en la máquina, dado que el equipo se mueve alrededor del paciente.

Los tratamientos de radioterapia a dosis estándar tienen una duración de 39 días hábiles. En la actualidad, y para reducir el tiempo de duración del tratamiento, se utiliza una técnica de hipo fraccionamiento en la cual se aumenta la dosis diaria; para así, reducir el tratamiento total de radioterapia en días, a 30 días hábiles.

En este tipo de tratamiento se distribuye la dosis a un fraccionamiento de 150 cGy día a cadena ganglionar, en total recibiendo 4700cGy, y al mismo tiempo un "*boost*" integrado solo a la próstata y las vesículas seminales a fracción de 235cGy diarios, para una dosis tumor de 7050cGy que corresponde a 30 aplicaciones.

Hay otros esquemas de hipo fraccionamiento que están en fase 2 y fase 3 de estudio, ejemplo el de 900cGy día x 5 sesiones hasta 4500 cGy, que está recomendado solo en los tumores de riesgo bajo.

TRATAMIENTO DE RT CONFORMADA 3D/ IMRT / VMAT PARA CÁNCER DE PROSTATA.

En este apartado diferenciamos dos tipos de pacientes: Aquellos No operados, sin tratamiento inicial, con evidencia clínica y/o complementaria de tener un CaP localmente avanzado y pacientes reestadiados como "localmente avanzados" tras una cirugía de Prostatectomía radical con hallazgo de márgenes positivos en la pieza quirúrgica:

1. ***Pacientes no operados, vesícula seminal positiva o negativa, ganglios negativos T3 N0 M0.***

   PRIMERA FASE: incluye radiación a la próstata (Tumor), Vesículas seminales + 0.5 cm de margen, Ganglios pélvicos + 0.3 cm de margen, para un "Volumen de Planificación Tumoral" de 180 cGy día hasta 4500 cGy., durante 25 días

   SEGUNDA FASE: incluye radiación a la Próstata + Vesículas seminales con margen de 0.5 cm, 180cGy día hasta 1460cGy, durante 8 días, para una dosis de 5960cGy.

   TERCERA FASE: Incluye radiación a la Próstata + 0.5 cm de margen, 180cGy día hasta 1460cGy durante 8 días, para una **dosis total** tumor de **7400cGy que corresponde a 41 aplicaciones.** En el caso de utilizar el "**fraccionamiento**" de **200cGy día**", el Volumen de Planificación 1 (1ra Fase) es hasta 4600cGy, el PTV2 (Fase 2) hasta 1400cGy para una dosis de 6000cGy, y el PTV3 (Fase 3) a 1400cGy para una **dosis** tumor **total de 7400cGy**, que corresponde a **37 aplicaciones**.

En caso que los órganos a riesgo (recto, vejiga, asas intestinales) sobrepasen la dosis de tolerancia, la dosis total se reduce a 7200cGy.

2. ***Pacientes no operados con ganglios positivos, con vesícula seminal positiva o negativa T3 N1 M0.***

   PRIMERA FASE: Incluye radiación a la Próstata (Tumor), Vesículas seminales + 0.5 cm de margen, Ganglios pélvicos + 0.3 cm de margen, para un "Volumen de Planificación Tumoral" de 180 cGy día hasta 5040 cGy., durante 28 días

   SEGUNDA FASE: incluye radiación a la Próstata + Vesículas seminales con margen de 0.5 cm, 180cGy día hasta 1460cGy para una dosis de 5940cGy.

   TERCERA FASE: Incluye radiación a la Próstata + 0.5 cm de margen, 180cGy día hasta 1460cGy para una **dosis total** tumor de **7380cGy** que corresponden a **41 aplicaciones**.

En el caso de utilizar el "**fraccionamiento**" de **200cGy día**", el Volumen de Planificación 1 (1ra Fase) es hasta 4000cGy, el PTV2 (Fase 2) hasta 2000cGy para una dosis acumulada de 6000cGy, y el PTV3 (Fase 3) a 1400cGy para una **dosis** tumor **total de 7400cGy**, que corresponde a **37 aplicaciones**.

De igual manera, si los órganos a riesgo (recto, vejiga, asas intestinales) sobrepasen la dosis de tolerancia, la dosis total se reduce a 7200cGy.

3. ***Pacientes operados (Prostatectomía Radical) con márgenes positivos.***

   PRIMERA FASE: radiación al "Lecho Prostático" 0,5 cm de margen, Ganglios pélvicos + 0.3 cm de margen, para un "Volumen de Planificación Tumoral" de 180cGy día hasta 4500cGy, durante 25 días.

   SEGUNDA FASE: radiación al "Lecho Prostático" 0,5 cm de margen, 180cGy día hasta 2700cGy para una **dosis total** de **7200cGy** que corresponde a 40 aplicaciones.

En el caso de utilizar el "**fraccionamiento**" de **200cGy día**", el Volumen de Planificación 1(1ra Fase) es hasta 4600cGy, el PTV2 (Fase 2) hasta 2600cGy para una dosis acumulada de **7200cGy.**

HORMONOTERAPIA O TERAPIA DE DEPRIVACION ANDROGÉNICA COMO MONOTERAPIA.

No se recomienda a pacientes de alto riesgo, incluido el localmente avanzado, de manera general, a menos que el paciente tenga una expectativa

de vida limitada y síntomas locales, para aliviar los síntomas asociados a la progresión de la enfermedad o para prevenirlos. [36]

En pacientes con cáncer localmente avanzado puede beneficiar a pacientes con un PSA > 50 ng/ml y con un tiempo de duplicación del PSA < 12 meses, con evidencia que apoya su administración temprana (inmediata) antes de la aparición de los síntomas o de la aparición de metástasis distantes. [37]

BIBLIOGRAFÍA.

1. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline (2017): https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-guideline#x6912

2. EAU Prostate cancer guidelines (2019): https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1

3. National Comprehensiva Cancer Network (NCCN) Guidelines. Prostate Cancer (version 4.2019): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

4- Lista, F.; Gimbernat, H.; Cáceres, F.; Rodríguez-Barbero, J.M.; Castillo, E.; Angulo, J.C. Evaluación de la invasión extracapsular y otros parámetros de estadificación mediante resonancia nuclear magnética multiparamétrica en pacientes con cáncer de próstata candidatos a prostatectomía radical. Actas Urológicas Españolas Nov 2013. 38(5): 290–297

5- De Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. 2016 Aug;70(2):233-45.

6- Von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun. 2014 Mar;35(3):221-30

7- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2000 Mar;18(6):1164-72.

8- Conferencia de consenso: Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Part I: Intermediate-/High-risk and Locally Advanced Disease, Biochemical Relapse, and Side Effects of Hormonal Treatment: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. European Urology Volume 83, Issue 3, March 2023, Pages 267-293

9- M. Xiang, T.M. Ma, R. Savjani, *et al.* Performance of a prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography-derived risk-stratification tool for high-risk and very high-risk prostate cancer JAMA Netw Open, 4 (2021), p. e2138550

10 – EAU ENAM ESTRO ESUR ISUP Guidelines on Prostate cancer 2023-Locally-Advanced Disease, p 86. Disponible en: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023%202023-06-13-141145%20owmj.pdf

11- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021;79(2):243–62.

12- Donohue, JF. Et *al.* Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. J Urol, 2006. 176:991.

13- Yossepowitch, O., *et al*. Radical prostatectomy for clinically localized high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. J Urol, 2007. 178:493.

14- Bastian, P.J., et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. Cancer, 2006. 107:1265.

15- Delporte G, Henon F, Ploussard G, Briganti A, Rizk J, Rozet F, et al. Radical prostatectomy for locally advanced and high-risk prostate cancer: a systematic review of the literature. Prog Urol. 2018;28(16):875–89.

16- Zwergel, U. et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA> or = 20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. Eur Urol, 2007. 52:1058.

17- Patrick W. McLaughlin, et al. ACR Appropriateness Criterias Locally Advanced, High-Risk Prostate Cancer- Expert Panel on Radiation Oncology—Prostate. American Journal of Clinical Oncology Volume 40, Number 1, February 2017.

18- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/ external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 58:25–33.

19- Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. Cancer. 2011;117: 2883–2891.

20- Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J Clin Oncol. 2010; 28:1508–1513

21- Verane Achard; Cédric Michael Panje, et al. Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: Treatment Options. Oncology 2021; 99:413–421.

22- Abdollah, F.*, et al.* Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* **32**, 3939-3947 (2014).

23- Touijer, K.A.*, et al.* Survival Outcomes of Men with Lymph Node-positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Comparative Analysis of Different Postoperative Management Strategies. *Eur Urol* **73**, 890-896 (2018).

24- Abdollah, F.*, et al.* More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* **67**, 212-219 (2015).

25- Schiavina, R.*, et al.* The extent of pelvic lymph node dissection correlates with the biochemical recurrence rate in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int* **108**, 1262-1268 (2011).

26- Fossati, N.*, et al.* More Extensive Lymph Node Dissection at Radical Prostatectomy is Associated with Improved Outcomes with Salvage Radiotherapy for Rising Prostate-specific Antigen After Surgery: A Long-term, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* **74**, 134-137 (2018).

27- Mattei, A.*, et al.* The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* **53**, 118-125 (2008).

28- E Schaeffer, S Srinivas, ES Antonarakis, *et al.* NCCN guidelines: prostate cancer, version 1.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (2022)

29- N Mottet, P Cornford, RCN van den Bergh, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer update. Eur Urol, 79 (2022), pp. 243-262

30- G. Attard, L. Murphy, N.W. Clarke, *et al.* Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet, 399 (2022), pp. 447-460.

31- Swanson, G.P., *et al.* Update of SWOG 8794: Adjuvant Radiotherapy for pT3 Prostate Cancer Improves Metastasis Free Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **72**, S31 (2008).

32- Thompson, I.M., *et al.* Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* **181**, 956-962 (2009).

33- Weigel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. Eur Urol. 2014; 66(2):243–50.

34- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2012;380(9858): 2018–27.

35- Stephenson, A.J., *et al.* Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* **25**, 2035-2041 (2007).

36- Studer. UE., et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol, 2006. 24:1868.

37- Studer. UE., et al.Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). Eur Urol, 2008. 53:941-949.

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.9

CAPÍTULO 8.

Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado y Resistente a la Castración. *Coordinador. Dr. Carlos Sucre, Dra. Rudy Cavaniel L., Dr. Manuel Escorcia, Dr. Germán Cruz.*

El cáncer de próstata es un problema de salud importante, representa la quinta causa de muerte por cáncer en hombres. Según GLOBOCAN, se diagnosticaron 1.4 millones de casos nuevos de Cáncer de próstata en el mundo y 375 304 muertes en el año 2020, lo que representa el 3.8% de la mortalidad por cáncer[1].

En Venezuela el Cáncer de próstata se mantiene en el primer lugar entre todos los tipos de cáncer estudiados, presentando una tasa de incidencia de 51,21 nuevos casos por cada 100.000 hombres y tasa de mortalidad de 21,53 fallecidos por cada 100.000 mil hombres en 2019[2].

Más del 95% de los casos de CaP son adenocarcinomas. El 5% restante corresponde a otros tipos histológicos, que pueden ser de origen epitelial (células mucinosas, células pequeñas, células en anillo de sello y células transicionales) y de origen no epitelial (carcinosarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, linfoma maligno).

Los estadios avanzados o metastásicos del cáncer de próstata sensible a la castración (mCPSC) tiene una tasa de supervivencia a 5 años del 29,8 %[3].

La elección de tratamiento del Cáncer de próstata considera la estratificación por grupos de riesgo de recurrencia que ha sido validada y proporciona una mejor base para recomendaciones de tratamiento que la sola etapa clínica.

El cáncer de próstata avanzado o metastásico se divide a su vez en enfermedad de alto y bajo volumen, con implicaciones terapéuticas diferentes. La enfermedad de alto volumen se definió en el estudio CHAARTED[4] como la presencia de metástasis viscerales y / o ≥ cuatro metástasis óseas con al menos lesión extra axial; por el contrario, la enfermedad avanzada de bajo volumen comprende < 4 lesiones óseas axiales, 1 lesión ósea extra axial, sin presencia de metástasis viscerales.

Basado en lo anterior, adicionalmente las metástasis pueden ser clasificadas en sincrónicas (alto y bajo volumen) y metacrónicas (alto y bajo

volumen). Resulta de especial interés definir el mCPSC metacrónico como aquellos pacientes que típicamente recaen después de la presentación con enfermedad localizada y fueron tratados inicialmente mediante terapia definitiva con prostatectomía y/o radiación. A diferencia de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración M0 (M0CPRC) que tienen un aumento del PSA tratados con ADT y posteriormente desarrollan resistencia a la castración, los mCPSC metacrónicos son aquellos que se observan en el contexto de un aumento del PSA hasta que se desarrolla metástasis y luego se inicia el ADT. En contraparte, la presentación de enfermedad metastásica sincrónica es aquella detectada en el mismo momento de la identificación del tumor primario o hasta 6 meses después de su diagnóstico.[5]

Esta distinción entre presentación metacrónica y sincrónica es fundamental, ya que los pacientes de estos dos grupos tienen pronósticos diferentes con la supresión de testosterona sola. Los datos históricos de CHAARTED[6] y GETUG15[7] demuestran las siguientes medianas de supervivencia general para pacientes tratados solo con supresión de androgénica:

- Metacrónico y de bajo volumen: ~8 años.
- Metacrónico y de alto volumen: 4,5 años.
- Sincrónico y de bajo volumen: 4,5 años.
- Sincrónico y de alto volumen: 3 años.

En los pacientes que recibieron ADT en monoterapia, la mediana de supervivencia global de los pacientes metacrónicos fue de 37,5 meses, en comparación con 24,8 meses de los pacientes sincrónicos (p = 0,008)[8].

Los datos del Instituto del Cáncer Dana-Farber demostraron que el 56% de los casos de mCPSC de bajo volumen son de naturaleza metacrónica y aproximadamente el 15% de todos los pacientes recaen después de cirugía y/o radioterapia con enfermedad de alto volumen. Pero, ¿cómo llegamos a este estado de enfermedad metacrónica de mCPSC? ¿Los pacientes con evidencia de recaída bioquímica históricamente no deberían recibir ADT y desarrollar metástasis solo después de la resistencia a la castración? No necesariamente. El Dr. Sweeney hizo referencia a datos de Makarov et al. publicado en *The Journal of Urology* en 2008. 3.096 pacientes se sometieron a una prostatectomía radical en la Universidad Johns Hopkins.

De estos 3.096 pacientes, 422 desarrollaron recurrencia bioquímica (PSA >0,2 ng/dl) y fueron manejados con vigilancia hasta el momento de la metástasis. De estos 422 pacientes con recurrencia bioquímica, 91 desarrollaron enfermedad metastásica y 41 murieron de Cáncer de próstata (50 por causas no relacionadas con el cáncer de próstata), la mediana de tiempo entre la falla del PSA y el desarrollo de metástasis fue de 32 meses, lo que significa que la terapia hormonal se ahorró durante 32 meses. El tiempo medio desde la metástasis hasta la mortalidad por cáncer de próstata fue de 82 meses.

Mirando esto desde una perspectiva más amplia, el tiempo medio desde la falla del PSA hasta la muerte fue de 132 meses, y el tiempo desde la prostatectomía radical de 168 meses[9].

En general, el Cáncer de próstata sensible a la castración tiene una respuesta promedio de 2-3 años antes de generarse la resistente a la castración. Sin embargo, el rango de respuesta puede ir de meses a 10-15 años.

El tratamiento de mCPSC ha cambiado significativamente en los últimos 5 años, sin embargo, la columna vertebral del tratamiento de mCPSC sigue siendo la TDA.

La terapia de deprivación androgénica ya sea quirúrgica o farmacológica, ha sido la base del tratamiento del cáncer de próstata avanzado desde hace 80 años y se sigue utilizando como tratamiento primario. Una vez establecido el diagnóstico, el inicio de la TDA inmediato es obligatorio y debe recomendarse a todos los pacientes como parte del tratamiento de primera línea para Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.

Existen múltiples mecanismos de acción para bloquear la producción testicular de andrógenos, incluida la orquidectomía, los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y antagonistas de receptores de hormona liberadora de gonadotropina. Dos agonistas de LHRH, leuprolide y gosereline, están aprobados, así como también, degarelix y relugolix son antagonistas de LHRH aprobados actualmente.

El relugolix, un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina oral altamente selectivo. La superioridad de relugolix (120 mg diarios por vía oral) sobre leuprolide (inyectable cada 3 meses) se demostró en el ensayo fase 3 HERO en el que el 96,7% de los pacientes mantuvieron la

castración a las 48 semanas en comparación con el 88,8 % con leuprolide ($p < 0,001$).

Además, una supresión más rápida de la testosterona, así como tasas significativamente más bajas de eventos cardiovasculares importantes (especialmente en hombres con eventos cardiovasculares previos) se lograron en el brazo de relugolix[10].

El colegio americano de cardiología en su reciente publicación "Comparación de efectos cardiovasculares de antagonistas GnRH y agonistas GnRH en cáncer prostático", meta análisis de 11 ensayos aleatorizados[11], que incluyó 4.248 pacientes con cáncer prostático, se evidenció una reducción de eventos cardiovasculares mayores (muerte por causa cardíaca, Infarto al miocardio, eventos cerebrovasculares) del 43% (HR: 0,57 95% Crl 0,37-0,86), mortalidad por cualquier causa del 42% (HR: 0,58 95% Crl 0.32-1,06) con el uso de antagonistas GnRH.

Los antiandrógenos de primera generación flutamida, nilutamida y bicalutamida no se recomiendan como monoterapia para mCPSC; sin embargo, se utilizan con frecuencia cuando se inician los agonistas de la LHRH para prevenir los brotes de testosterona[12]. Hasta 2015, el bloqueo androgénico combinado con un agonista de la LHRH y un andrógeno de primera generación se usaba comúnmente para tratar el mCPSC.

La TDA se asocia frecuentemente con reacciones adversas, que incluyen disfunción sexual, enfermedad cardiovascular, diabetes, disfunción cognitiva y disminución de la densidad mineral ósea.

Algunos trabajos han intentado estudiar el programa de dosificación óptimo de ADT en un intento de equilibrar la eficacia y las toxicidades con el objetivo de lograr una mejor calidad de vida del paciente.

En el ensayo clínico de fase 3 de no inferioridad, SWOG 9346[13], incluyó 3040 hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración recientemente diagnosticado, evaluó la no inferioridad de la TDA intermitente en comparación con la TDA continua. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con 7 meses de tratamiento continuo. Luego, se asignó aleatoriamente a TDA continuo o intermitente si tenían una respuesta bioquímica de PSA. Los criterios de valoración coprimarios fueron la no inferioridad de la

TDA intermitente con respecto a la SG y la calidad de vida 3 meses después de la aleatorización.

Los resultados mostraron que la TDA intermitente se asoció con una mejor calidad de vida 3 meses después de la aleatorización, así como también, la no inferioridad de la terapia intermitente vs TDA continua en términos de SG (5,8 años *vs* a 5,1 años; HR: 1,10; IC del 95 %, 0,99–1,23). Sin embargo, los resultados del SWOG 9346 no se consideran lo suficientemente consistentes, aún no está definido el beneficio de la intermitencia, de modo que actualmente se sigue considerando la TDA continua como terapia estándar para mCPSC.

En un análisis de subgrupos de 1345 pacientes de SWOG 9346[14], los valores más bajos de PSA después de 7 meses de ADT continua predijeron una mejor SG media. Específicamente, los 383 (25 %) pacientes con un PSA superior a 4 ng /mL registraron una mediana de SG de 13 meses, mientras que los 602 (45 %) pacientes con un PSA inferior a 0,2 ng/mL tuvieron una mediana de SG de 75 meses.

De acuerdo a lo anterior, el estudio de *Southwest Oncology Group Trial* 9346 (INT-0162)[15], mostró que, en 1345 pacientes incluidos, los cuales alcanzaron un PSA de 4 ng/ml o menos con la inducción de TDA (TDA durante 7 meses). Al final de la inducción, 965 pacientes mantuvieron un PSA de 4 o menos y 604 tenían un PSA de 0,2 ng/ml o menos. **Los pacientes con un PSA de 0,2 ng/ml hasta 4 ng/ml tenían menos de un tercio del riesgo de muerte que aquellos con un PSA >4 ng/ml (p < 0,001)**.

Los pacientes con PSA de 0,2 ng/ml o menos tuvieron menos de una quinta parte del riesgo de muerte que los pacientes con un PSA >4 ng/ml **(p< 0,001)** y SG significativamente mejor que aquellos con PSA de 0,2 a 4 ng/mL o menos (p < 0,001). La mediana de SG fue de 13 meses para los pacientes con un PSA >4 ng/ml, 44 meses para los pacientes con un PSA de 0,2 a 4 ng/ml o menos y de 75 meses para los pacientes con un PSA de 0,2 ng/ml o menos; **de modo que se concluyó que Un PSA <4 ng/mL después de 7 meses de TDA es un fuerte predictor de supervivencia, con mayor impacto en pacientes con PSA < 0,2 ng/mL.**

Este principio fue confirmado en otros estudios (CHAARTED[6] y

los pacientes con disminución significativa del PSA en comparación con aquellos con menor respuesta bioquímica.

En una revisión retrospectiva del ensayo CHAARTED las tasas de SLP a 1 y 2 años del grupo con cambio de PSA a las 12 semanas ≥98,5% fueron notablemente más altas que las del grupo con cambio de PSA a las 12 semanas <98,5% (85,8% y 58,5 vs 29,3% y 7,3, respectivamente, *P* < 0,001). Así como también mayores tasas de SG a 2 y 5 años del grupo con un cambio de PSA a las 12 semanas de ≥98,5% fueron mejores (96 y 80% vs. 50 y 18%, respectivamente, *p* < 0,001). La mediana de SG fue de 103 meses para los pacientes con un cambio de PSA a las 12 semanas de ≥98,5 % vs 38 meses para un cambio de PSA a las 12 semanas de <98,5 %[17].

Por su parte el estudio ARANSES[16] mostro mayor SG en los pacientes que alcanzaron niveles de PSA indetectables frente a aquellos que no lo hicieron a las 24 semanas de tratamiento (HR 0,398; IC 95 % 0,321–0,493) y a las 36 semanas (HR 0,351; IC 95 % 0,284–0,434).

Estos estudios sugirieron que un bloqueo androgénico más intensivo podría mejorar los resultados clínicos de los pacientes con mCSPC[18].

Dos ensayos clínicos aleatorizados de etiqueta abierta, CHAARTED[6] y STAMPEDE[19], informaron el beneficio clínico de agregar docetaxel a ADT en pacientes con Cáncer de próstata sensible a la castración (mCPSC). Se observó que el uso inicial de docetaxel mejora la supervivencia general (SG) en pacientes con mCPSC, especialmente en hombres con enfermedad de alto volumen.

El ensayo de fase 3 CHAARTED[6], asignó al azar a 790 hombres con mCPSC a recibir ADT más docetaxel por 6 ciclos o ADT sólo, el resultado primario, la mediana de supervivencia global (mSG), fue 13,6 meses más para los pacientes tratados con ADT más docetaxel vs los pacientes que recibieron ADT solo (57,6 meses frente a 44,0 meses, respectivamente; **HR 0,61**; IC del 95 %, 0,47–0,80) y una mediana de supervivencia libre de progresión (mSLP) más prolongada (20,2 meses frente a 11,7 meses; **HR 0,61**; IC 95 %, 0,51–0,72). En un análisis actualizado de este estudio la mediana de SG, el criterio principal de valoración, mejoró significativamente en los 513 pacientes con enfermedad de alto volumen (**HR: 0,63**; IC del 95 %, 0,50 a 0,79), pero no en los 277 pacientes con enfermedad de bajo volumen (HR: 1,04; IC del 95 %, 0,70 a 1,55)[20].

El ensayo de fase 3 STAMPEDE[19] incluyó 2962 pacientes con enfermedad metastásica y localmente avanzada para recibir ADT solo (brazo A); ADT más ácido zoledrónico (brazo B); ADT más docetaxel (brazo C); o ADT, docetaxel y ácido zoledrónico (grupo E). Los resultados mostraron que el brazo de ADT más docetaxel mejoraron significativamente la mSG en comparación con ADT solo (81 meses frente a 71,3 meses; **HR: 0,78**; IC del 95 %, 0,66 a 0,93) y mSLP (37 meses vs 20 meses, **HR: 0,61**; IC del 95 %, 0,53 a 0,70), sin diferencias estadísticamente significativas entre el brazo de ADT, docetaxel y ácido zoledrónico vs ADT más docetaxel. Los eventos adversos de grado 3/4 fueron del 39 % y se produjo una muerte relacionada con el tratamiento en el brazo de ADT más docetaxel.

Un tercer ensayo aleatorizado de fase 3, GETUG-AFU, demostró una mejora significativa en la SLP bioquímica (**HR, 0,67**; IC del 95 %, 0,54 a 0,84) y la SLP radiográfica. (**HR, 0,69**; IC del 95 %, 0,55 a 0,87), pero no para la SG (HR, 0,88; IC del 95 %, 0,68 a 1,14); criterio principal de valoración. Esto se atribuyó al pequeño tamaño de la muestra (385 pacientes con mCPSC)[21].

En un meta análisis de estos tres estudios, la adición de docetaxel a la ADT redujo la muerte por todas las causas en comparación con la ADT sola en la población general (**HR: 0,77**; 95 % CI, 0,68 a 0,87), lo que se traduce en 94 muertes menos por cada 1000 hombres (IC 95 %, 51 a 137 muertes menos)[22]. En todos los ensayos, la combinación de docetaxel y ADT se asoció significativamente con una mayor frecuencia de eventos adversos de grado 3 o superior, que consiste principalmente en neutropenia y neuropatía.

El acetato de abiraterona más ADT más prednisona, al igual que docetaxel, se probó en pacientes con mCPRC en el ensayo LATITUDE fue un ensayo fase 3, asignó al azar a 1199 hombres con mCPSC para recibir ADT más abiraterona (1000 mg diarios) y prednisona (5 mg diarios) o ADT solo, (los criterios de inclusión comprendían hombres con mCSPC con al menos dos factores de alto riesgo, incluida una puntuación de Gleason de 8 o más, la presencia de al menos tres lesiones óseas o metástasis viscerales medibles)[23].

ADT más abiraterona mejoraron significativamente la mSG (no alcanzada frente a 34,7 meses; **HR: 0,62**; IC 95 %, 0,51–0,76) y la mSLPr (33,0 frente a 14,8 meses; **HR: 0,47;** IC 95 %, 0,39– 0,55). Con respecto a la toxicidad, los eventos adversos de grado 3/4 fueron más comunes en el brazo de ADT más abiraterona (63 % frente a 48 %). Los eventos adversos de grado 3/4 informados con mayor

frecuencia en el brazo de abiraterona fueron hipertensión arterial (20 %), hipokalemia (11 %) y aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (5 %).

En 2017, STAMPEDE G, que se presentó simultáneamente con LATITUDE en la reunión anual de ASCO, mostró beneficios similares con abiraterona inicial. STAMPEDE G fue un ensayo clínico fase 3 que incluyó múltiples cohortes de pacientes con Cáncer de próstata avanzado, incluidos mCSPC, enfermedad con ganglios positivos o enfermedad localmente avanzada de alto riesgo; 1917 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ADT más 1000 mg de abiraterona más 5 mg de prednisolona o ADT solo. De estos 1917 hombres, 941 tenían mCSPC recién diagnosticado. En la cohorte general, la ADT más abiraterona demostró una gran ventaja en la SG en comparación con la ADT (83 % frente a 76 %; **HR: 0,63;** IC del 95 %, 0,52–0,76) y una mejor supervivencia libre de fracaso a los 3 años (75 % frente a 45 %; **HR: 0,29**; IC 95 %, 0,25– 0,34)[24].

Como se observó en LATITUDE, la incidencia de eventos adversos de grado 3/4 fue mayor en el grupo de ADT más abiraterona que en el grupo de ADT solo (47 % frente a 33 %).

Esto conllevó a la aprobación por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) de la abiraterona en febrero de 2018 para mCSPC de alto riesgo. Actualmente se considera un estándar de atención para el mCSPC independientemente del estado del volumen de la enfermedad.

Debido a que los ensayos clínicos que investigan ADT más docetaxel y ADT más abiraterona tuvieron resultados muy similares y no se realizaron comparaciones prospectivas directas, se plantea un nuevo desafío al optimizar la selección del tratamiento para pacientes con mCPSC. Aunque la eficacia de estos regímenes es similar, los perfiles de toxicidad, el costo y la duración del tratamiento pueden ayudar a guiar la selección entre docetaxel y abiraterona. El análisis de los ensayos individuales muestra que el volumen de la enfermedad puede ayudar a adaptar la selección del tratamiento[25]. En CHAARTED y GETUG-AFU 15, los hombres con enfermedad de bajo volumen no se beneficiaron con docetaxel. Sin embargo, ninguno de los ensayos con abiraterona ha clasificado a los hombres de acuerdo con el estado de volumen de la enfermedad y, por lo tanto, no ha mostrado falta de beneficio en ningún subconjunto dado de pacientes.

El docetaxel puede causar supresión de la médula ósea, infecciones y neuropatía, mientras que la abiraterona puede causar hipertensión,

hipopotasemia y niveles elevados de enzimas hepáticas inducidos por mineralocorticoides. En general, la mayoría de los pacientes toleran mejor la abiraterona que el docetaxel. La duración del tratamiento también difiere significativamente entre los regímenes informados de docetaxel y abiraterona en mCPSC. El docetaxel se administra una vez cada 3 semanas durante un total de seis ciclos, lo que generalmente equivale a alrededor de 15 semanas de tratamiento total. Por el contrario, la abiraterona se recomienda diariamente hasta el momento de la progresión, que generalmente ocurre después de varios años de tratamiento con abiraterona[26].

Se recomienda considerar docetaxel para pacientes con alto volumen de la enfermedad, y se puede recomendar abiraterona a todos los pacientes independientemente del volumen de la enfermedad[27], en especial en aquellos pacientes sintomáticos.

En septiembre de 2019, apalutamida recibió la aprobación de la FDA para pacientes con mCPSC según los resultados informados en el ensayo de fase 3 TITAN. Este estudio inscribió a 1052 pacientes con mCSPC y permitió docetaxel previo. En una mediana de seguimiento de 23 meses, se observó un beneficio en los puntos finales primarios de SG (HR: 0,67; IC del 95 %, 0,51 a 0,89) y SLP radiológica (HR: 0,48; IC del 95 %, 0,39 a 0,60). La SG a los 2 años fue del 82,4 % en el grupo de apalutamida en comparación con el 73,5 % en el grupo de ADT solo (p = 0,005)[28].

En un análisis actualizado después de una mediana de seguimiento de 44 meses, se mantuvo el beneficio en la SG con apalutamida sobre el placebo (HR, 0,65; IC del 95 %, 0,53 a 0,79). Después del ajuste para el cruce del 40 % de los pacientes del brazo de placebo al brazo de apalutamida, hubo una reducción sin precedentes del 48 % en el riesgo de muerte con apalutamida (HR, 0,52; IC del 95 %, 0,42 a 0,64). La frecuencia de eventos adversos grado 3 o 4 fue de 42.2% en el grupo de apalutamida y 40.8% en el grupo placebo; el evento adverso más común en el grupo de apalutamida fue el rash.

La combinación de enzalutamida y ADT fue aprobada en el contexto de mCPSC, se investigó su beneficio en dos ensayos de fase 3: ENZAMET y ARCHES. En el ensayo ENZAMET, que permitió el uso concurrente de docetaxel, se observó una mejora tanto en la SLP (HR: 0,40; IC del 95 %, 0,33 a 0,49) como en la SG (HR: 0,67; IC del 95 %, 0,52 a 0,86) con la adición de enzalutamida en

una mediana de seguimiento de 34 meses en comparación con la ADT con antiandrógenos de referencia más antiguos, como la bicalutamida.

La combinación de docetaxel y enzalutamida aumentó las toxicidades y disminuyó las posibilidades de completar los seis ciclos de docetaxel planificados (65 % en enzalutamida frente a 76 % en el grupo de atención estándar) sin ninguna mejora significativa de la SG (HR: 0,90; IC del 95 %, 0,62 a 1,31, el valor de p para la interacción fue 0,04 y el valor de p ajustado fue de 0,14). Las toxicidades asociadas con la enzalutamida fueron principalmente fatiga y convulsiones.[29]

El ensayo ARCHES, permitió el uso previo de docetaxel, también cumplió con su punto final primario de SLP radiológica (HR: 0,39; IC del 95 %, 0,30 a 0,50) en pacientes con enfermedad de bajo y alto volumen[30]. Estos resultados llevaron a la aprobación de enzalutamida para mCPSC por parte de la FDA en diciembre de 2019. En el reciente análisis final de SG, para mayo de 2021 después de una mediana de seguimiento de 44,6 meses se observó reducción del riesgo de muerte en un 34% en los pacientes del grupo de enzalutamida versus placebo más ADT (mediana no alcanzada en ninguno de los grupos; **HR: 0,66;** IC del 95 %, 0,53 a 0,81; P <0,001*)*, de modo que enzalutamida más ADT continuaron mejorando la SG, SLPr y otros criterios de valoración secundarios[31]

El ensayo de fase 3 PEACE-1 ha demostrado que la adición de abiraterona a la TDA y docetaxel mejoró la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) y la supervivencia general en pacientes con mCPSC de novo[32]. Se incluyeron 1172 pacientes y se aleatorizaron para recibir estándar de atención (TDA sola o con docetaxel), estándar de atención más radioterapia, estándar de atención más abiraterona o estándar de atención más radioterapia más abiraterona. La mediana de seguimiento fue de 3,5 años para la SLP y 4.4 años para la SG; los resultados en la población general mostraron que los pacientes asignados a recibir abiraterona tuvieron una SLPr más larga (**HR: 0,54, p<0,0001**, IC del 99,9 % 0,41-0,71) y supervivencia global (HR: 0.82, p= 0.030, IC 95·1% 0·69-0·98;) que los pacientes que no recibieron abiraterona, con mayor beneficio en pacientes con enfermedad de alto volumen vs bajo volumen (HR: 0.72 y 0.83 respectivamente).

En la población con TDA más docetaxel (en ambos grupos, con abiraterona y sin abiraterona) los resultados fueron consistentes en SLPr (**HR: 0,50, p <0,0001**, IC: 99,9% 0,34-0,71) y SG (**HR: 0,75, p=0,017**, IC 95·1% 0·59-

0·95). En la población con TDA más docetaxel, se produjeron eventos adversos de grado 3-4 en el 63% de los pacientes que recibieron abiraterona y en el 52 % de los que no la recibieron; la hipertensión tuvo la mayor diferencia en la ocurrencia 22% vs 13%, respectivamente. La adición de abiraterona a la TDA más docetaxel no aumentó las tasas de neutropenia, neutropenia febril, fatiga.

Darolutamida se evaluó en combinación con docetaxel y TDA en el ensayo ARASENS[16], fase 3, se asignaron al azar 1306 pacientes a recibir darolutamida más docetaxel más TDA o placebo más docetaxel más TDA evidenciándose SG mayor para el grupo de darolutamida (**HR: 0.68 p= <0.001),** con beneficio estadísticamente significativo en enfermedad de bajo y alto volumen **(HR: 0.68 y HR: 0.69 respectivamente),** así como también, en pacientes con metástasis sincrónicas y metacrónicas **(HR: 0.71 y HR: 0.61 respectivamente).** Los efectos adversos grado 3-4 fue del 66.1%, siendo el más común la neutropenia.

En una revisión de la asociación de la respuesta del PSA y la SG en pacientes con mCPSC del presente estudio; se observaron niveles de PSA indetectables en más pacientes que recibieron darolutamida (48,7%) en comparación con placebo (23,9%) a las 24 semanas, además, la tasa continuó aumentando a las 36 y 52 semanas en el grupo de darolutamida (57,1% y 60,2%, respectivamente) vs un cambio mínimo en el grupo placebo (25,1% y 26,1%). Se alcanzaron niveles de PSA indetectables en cualquier momento en el 67,3% en el grupo darolutamida vs 28,6%. Para la población general, la SG mejoró en los pacientes que alcanzaron niveles de PSA indetectables frente a aquellos que no lo hicieron a las 24 semanas (HR 0,398; IC 95 % 0,321–0,493) y a las 36 semanas (HR 0,351; IC 95 % 0,284–0,434)[33].

Los resultados de eficacia y seguridad del estudio ARASENS en pacientes con mCPSC según el volumen de enfermedad y riesgo se publicaron el 16 de febrero de 2023 en el Journal of Clinical Oncology junto con una presentación simultánea en el Simposio sobre cánceres genitourinarios de ASCO 2023 en San Francisco, EE.UU. demostrando el beneficio del tratamiento con darolutamida en la SG, siendo favorable tanto en pacientes con enfermedad metastásica de Novo (HR 0,71; IC del 95 %: 0,59 a 0,85) así como también, en aquellos con enfermedad recurrente (HR 0,61; IC del 95 %: 0,35 a 1,05)[34].

En vista de que la tendencia actual está dirigida a la caracterización molecular del Cáncer de próstata, resulta de especial interés determinar el valor

pronóstico de las mutaciones en los genes de reparación de daños de ADN (mDDR) en el contexto de enfermedad avanzada sensible a la castración.

En una revisión retrospectiva de 139 pacientes con mCPSC de Novo, se identificaron 28 portadores de mutaciones de la línea germinal DDR (gDDRm). La mediana del tiempo de progresión a mCPRC fue significativamente más corta en los pacientes portadores de gDDRm que en aquellos sin mutaciones (8,3 frente a 13,2 meses; índice de riesgo [HR]: 2,37; $p < 0,001$). Además, la mediana del tiempo de progresión se redujo casi a la mitad en los portadores de BRCA2 (6,3 frente a 13,2 meses; HR, 3,73; $p < 0,001$).

El análisis de subgrupos reveló que la presencia de gDDRm indicó una mala respuesta al tratamiento independientemente del volumen de la enfermedad y del nadir del PSA dentro de los primeros 7 meses. La presencia de gDDRm permaneció asociada de forma independiente con un mayor riesgo de progresión a mCPRC en el análisis multivariado (HR ajustado, 1,98; $p = 0,006$).

En base a los resultados, este estudio sugirió que el estado positivo de gDDRm predice una rápida progresión a la resistencia a la castración en pacientes con mCPSC de Novo. En tal sentido, es necesario identificar el estado de gDDRm en el momento del diagnóstico de los pacientes con mCPSC; así como también, el diseño de más ensayos de terapia dirigida de primera línea en portadores de gDDRm en el contexto de enfermedad sensible a la castración[35].

También se ha demostrado las capacidades pronósticas de los perfiles de expresión génica con el clasificador PAM50 en pacientes con enfermedad localizada. Los modelos preclínicos de respuesta a fármacos han demostrado una mayor sensibilidad a los taxanos en los subtipos luminales en comparación con los subtipos basales.

Teniendo en cuenta este hecho, se intentó evaluar el valor pronóstico y predictivo de PAM50 en el contexto del mCPSC en el ensayo E3805 CHAARTED, se buscó evaluar el efecto de la TDA sola versus TDA con docetaxel según la expresión genética, los sujetos se clasificaron como subtipo luminal A, luminal B o basal. La mitad de los pacientes fueron clasificados como luminal B (80), el 48% como basal (77) y el 2% luminal. A pesar de un volumen similar de enfermedad, los pacientes con subtipo luminal B experimentaron una SG más corta en comparación con el grupo basal después de la TDA sola (cociente de riesgo [HR] 1,75, $p = 0,05$).

Por otro lado, el subgrupo luminal B experimenta una mejora significativa en el tiempo hasta la resistencia a la castración y la supervivencia general después de docetaxel + ADT (HR: 0.43 p= 0.001 y 0.45 p= 0.007 respectivamente), representando un marcador predictivo importante de respuesta a la quimioterapia con docetaxel en pacientes con mCPSC recién diagnosticado[36].

Igualmente se ha evaluado el valor predictivo de la expresión de variantes de empalme del receptor de andrógeno RA-V7 en el pronóstico de pacientes con mCPSC que reciben ADT. En comparación con los pacientes con AR-V7 negativo, los pacientes con AR-V7 positivo tuvieron una SLP significativamente más corta (índice de riesgo [HR] 47,39, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 25,83-86,94) y SG (HR 3,57, IC del 95 % 1,46-8,72). En el análisis multivariable, **AR-V7 fue un factor predictivo independiente (HR 7,61; IC del 95 %: 5,24-11,06) para una SLP más corta**[37].

La selección del tratamiento estará basada en características del paciente y del tumor, tomando en cuenta la presentación clínica, volumen de enfermedad, perfil molecular y comorbilidades del individuo.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN.

El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) se define como la progresión de enfermedad durante la terapia de deprivación androgénica (TDA), con testosterona sérica en niveles de castración (<50 ng/dl)[1].

La TDA representa la columna vertebral en el tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de próstata metastásico. El uso de antiandrógenos de 1ra generación (nilutamida, flutamida, bicalutamida) + supresión androgénica (análogos GnRH) no mostró beneficio significativo en términos de supervivencia.

En un meta análisis que incluyó 27 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un total de 8.275 pacientes (88% con enfermedad metastásica) se comparó la supervivencia a 10 años entre pacientes con supresión androgénica sola vs supresión androgénica más antiandrógenos: **5.5% y 6.2% respectivamente, con un beneficio absoluto de 0,7%, HR: 0.95 p= 0.1 y mayor incidencia de ginecomastia en el grupo de TDA + antiandrógenos en el 70%**[2].

- ***Primera línea.***

El tratamiento del mCPRC (cáncer de próstata metastásico resistente a la castración) ha evolucionado en el tiempo desde el año 1940 con el uso de estramustina más prednisona como terapia estándar hasta el año 2004 cuando emergen nuevas opciones terapéuticas incluyendo quimioterapia (docetaxel, cabazitaxel), inhibidores de la señalización del receptor de andrógeno (RA) de 2da generación (enzalutamida), abiraterona, radiofármacos (Radium 223, Lu PSMA 617) así como también, avances en la patogénesis y caracterización molecular del mCPRC.

En la era predocetaxel el uso de mitoxantrone representaba el estándar de atención. En el ensayo aleatorizado, fase 3, **SWOG S9921** los pacientes recibieron TDA durante 2 años con o sin mitoxantrona y prednisona (6 ciclos), se incluyeron 961 pacientes de riesgo elevado con Cáncer de próstata. La tasa de mortalidad relacionada con Cáncer de próstata fue del 18 % con TDA y del 22 % con TDA + mitoxantrona + prednisona. **Las muertes por otros tipos de cáncer, como leucemia, cáncer de pulmón y cáncer de páncreas, fueron superiores en el grupo con adición de mitoxantrona y prednisona (36 % frente al 18 %)**[3]**.**

Docetaxel mejora los síntomas y la supervivencia de los pacientes con mCPRC, además de un mejor perfil de tolerancia que la mitoxantrona, obteniendo así la aprobación como mono droga para el tratamiento de primera línea por la FDA en el 2004.

En el estudio **TAX327**[4], se incluyeron 1006 pacientes sin tratamiento previo para enfermedad metastásica, la mSG fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron docetaxel (75 mg/m2 cada 21 días más 10 mg de prednisona) vs el grupo control (mitoxantrona) **(18,9 meses y 16,5 meses respectivamente, HR: 0,76 p= 0,009)**, así como también, cumplió con los criterios de evaluación secundarios con beneficio estadísticamente significativo en calidad de vida **(p=0.009), reducción de PSA >50% (p < 0,001)** y reducción del dolor (p= 0,01).

En un segundo ensayo **SWOG 9916**[5] que incluyó 770 pacientes no tratados, comparó Docetaxel (60 mg/m2 D2 cada 21 días y Estramustina D1-5) vs el grupo control (mitoxantrona), mostrando beneficio estadísticamente significativo en mSG (**17,5 *vs* 15,6 meses respectivamente, HR: 0,80 p=0,02**) y

mSLP (**6.3 vs 3.2 meses respectivamente, p <0.001**), con mayor incidencia de neutropenia G3-4: 32%, neuropatía 30% y edema 19% asociado al uso de docetaxel.

Los pacientes sintomáticos deben recibir docetaxel como primera línea, excepto en caso de contraindicación (es decir, hipersensibilidad o alto riesgo de toxicidad).

También se ha mostrado aumento en la SG y mejoría de síntomas al agregar acetato de abiraterona o enzalutamida a la ADT en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos sin tratamiento previo. El ensayo **COU AA-30273**[6] aleatorizó 1088 pacientes con mCPRC no tratados a recibir Abiraterona: (1000 mg OD más Prednisona: 5 mg BID) *vs* placebo más prednisona, con mejores resultados a favor del grupo de abiraterona, mayor mSG (**34,7 *vs* 30,3 meses respectivamente, HR: 0,81 p=0,003**), mSLP radiológica (mSLPr) (**16,5 *vs* 8,2 meses respectivamente, HR: 0,52 p < 0,001**), y perfil de toxicidad caracterizado por hipokalemia 31%, HTA 24%, fibrilación auricular 5%, cardiopatía 22% y elevación ALT/AST. Enzalutamida **(160 mg OD)** vs placebo mostró en el estudio **PREVAIL**[7] mejor mSG (**32,4 *vs* 30,2 meses respectivamente, HR: 0,71 p < 0,001**), mSLPr a 1 año (**65 vs 14% HR: 0.19 p < 0.001**), tiempo hasta el inicio de la quimioterapia (**28 *vs* 10,8 meses respectivamente, HR: 0,35 p < 0,001**) y mayor incidencia de fatiga 36%, constipación 22%, artralgias 20%, HTA 13%, cardiopatía 10%, caídas 12% y convulsiones < 1%.

Sipuleucel-T es una inmunoterapia celular activa, un tipo de vacuna que consiste en células mononucleares autólogas de sangre periférica (PBMC), incluidas las presentadoras de antígenos que han sido activadas ex vivo con una proteína de fusión recombinante (PA2024). PA2024 consiste en un antígeno prostático. En un ensayo fase 3 que incluyó 512 pacientes con mCPRC asintomáticos o levemente sintomáticos, sin MT visceral, sin tratamiento previo, se aleatorizaron a recibir Sipuleucel-T cada 2 semanas por 3 infusiones *vs* placebo, se observó mejor SG en los pacientes del brazo de sipuleucel-T **(25,8 *vs* 21,7 meses respectivamente, HR: 0,78 p= 0,03)**[8]**.** Los eventos adversos más frecuentes fueron escalofríos, fiebre y cefalea.

Muchas directrices como la **EAU-ESTRO-SIOG** (Asociación Europea de Urología (EAU), Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO), Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG)) respaldan el uso de uno de los siguientes agentes para el tratamiento de primera línea del mCPRC (nivel

de evidencia: I): acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida, radio-223, docetaxel (75 mg/m2 cada 3 semanas) y sipuleucel-T[9].

Hasta la fecha no se ha realizado ninguna comparación directa entre docetaxel, abiraterona y enzalutamida, la selección deberá basarse en la presentación clínica de la enfermedad, así como también, en los distintos perfiles de toxicidad. Se recomienda abiraterona o enzalutamida para pacientes con mCPRC asintomáticos o con síntomas leves con o sin tratamiento previo con quimioterapia [I, A][10].

Recientemente en el ensayo **ACIS**[11] publicado en la reunión de ASCO Genitourinario 2021, se incluyeron 982 pacientes con mCPRC no tratados previamente y se observó mayor mSLPr en pacientes que recibieron apalutamida (240 mg) más abiraterona (1000 mg) más prednisona vs el grupo control (placebo más abiraterona más prednisona): **22,6 *vs* 16,6 meses respectivamente, HR: 0,69 p < 0,0001.**

La pérdida del gen PTEN da como resultado la activación de la vía AKT, basado en esta hipótesis se evaluó la actividad del ipatasertib, fármaco anti AKT, probado recientemente en el estudio fase 3 **IPATential 150**[12] en 1101 pacientes metastásicos asintomáticos o levemente sintomáticos, no tratados previamente; se comparó ipatasertib (400 mg OD) más abiraterona vs placebo más abiraterona. En el 47% de la muestra se identificó alteraciones del gen PTEN ("PTEN loss"), en estos 521 pacientes se observó mejor SLPr en el grupo de ipatasertib más abiraterona **(18,5 *vs* 16,5 meses respectivamente, HR: 0,77 p=0,04)** sin beneficio estadísticamente significativo en la población general.

- ***Segunda línea.***

El tratamiento de segunda línea, en el contexto posterior a docetaxel, cabazitaxel (25 mg/m2) mejoró la mSG en comparación con mitoxantrona en 755 pacientes según los resultados del ensayo **TROPIC**[13] (**15.1 vs 12.7 meses respectivamente, HR 0,70 p= <0,0001**). El tratamiento se asoció con un aumento de la mielosupresión, incluida neutropenia febril y diarrea. De manera similar, en el estudio **COU-30183**[14] abiraterona más prednisona, comparada con placebo más prednisona mejoró la mSG (**14.8 vs 10.9 meses respectivamente, HR 0,65 p= <0,001**) y SLP (5,6 *vs* 3,6 meses p= **<0,001**), reducción de PSA >50% (**30% *vs* 5% p= <0,001)** en 1195 pacientes con mCPRC que habían progresado posterior al tratamiento previo de primera línea con docetaxel.

Los resultados para enzalutamida en el ensayo **AFFIRM**[15] fueron cónsonos con los descritos previamente, con mayor mSG (**18,4 *vs* 13,6 meses respectivamente, HR 0,63 p= <0,001**) y mSLPr (**8,3 *vs* 2,9 meses respectivamente, HR 0,40 p= <0,001**) en pacientes con progresión posterior a docetaxel previo.

En pacientes con mCRPC en el entorno post-docetaxel, se recomiendan como opciones terapéuticas: abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel (I, A)[10].

Otra opción terapéutica en segunda línea para pacientes con enfermedad metastásica ósea, sin evidencia de enfermedad visceral que progresan posterior al uso de docetaxel es el Radium 223 (agente terapéutico emisor de partículas alfa), el cual mejora la SG y SLP bioquímica. El ensayo **ALSYMPCA**[16] se aleatorizaron 926 pacientes con mCRPC sintomático y progresión ósea a recibir tratamiento con radio-223 (223Ra, un radiofármaco dirigido a los huesos) vs placebo, demostrándose un aumentó en la SG **(14,9 *vs* 11,3 meses respectivamente, HR 0,70 p< 0.001)** y el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático **(15,6 *vs* 9,8 meses, HR 0,66; p< 0.001).** Los efectos secundarios del 223Ra incluyen trombocitopenia (3% G3) y diarrea (2% G3). **Aprobado por la FDA el 15 de mayo de 2013 en mCPRC con MT ósea sin enfermedad visceral que progresan después de una primera línea con quimioterapia previa.**

En relación a la secuencia o combinación óptima de todos estos agentes existe evidencia sólida que sugiere resistencia cruzada entre abiraterona y enzalutamida. Un segundo inhibidor de RA (abiraterona para aquellos con enzalutamida previa y viceversa) tuvo sólo una actividad modesta, sin beneficio en la supervivencia[17,18]. En un ensayo fase 2 se comparó la secuencia de abiraterona seguida de enzalutamida en el momento de la progresión y viceversa, evidenciándose mayor mTTPb (mediana de tiempo hasta la segunda progresión bioquímica) en los pacientes que recibieron abiraterona seguido de enzalutamida **(19.3 vs 15.2 meses HR: 0,66 p= 0,03)** y pobre respuesta de PSA en pacientes con enzalutamida seguido de abiraterona (**reducción de PSA >30%: 36% *vs* 4% p <0.0001)**[19].

El ensayo **CARD**[20], fase 3, comparó cabazitaxel versus un segundo inhibidor de RA en pacientes con mCPRC que habían progresado posterior a decetaxel y un primer inhibidor del RA (abiraterona o enzalutamida), se aleatorizaron 255 pacientes a recibir cabazitaxel o un segundo inhibidor del RA

(abiraterona o enzalutamida). La mediana de SG fue de 13,6 meses con cabazitaxel y de 11,0 meses con el segundo inhibidor dirigido a la señalización de andrógenos **(HR 0,64, p= 0,008),** mSLP **(4,4 *vs* 2,7 meses respectivamente, HR: 0,52 p <0,001),** mSLPr **(8 *vs* 3,7 meses respectivamente, HR: 0,73 p <0,001).** Según estos resultados, en ausencia de contraindicación, cabazitaxel debe ser la tercera línea de tratamiento de elección.

Otra opción terapéutica en pacientes con progresión de enfermedad mediante PET-PSMA, previamente tratados con un primer inhibidor de la señalización de andrógenos y quimioterapia con taxanos es el **Lutecio-177-PSMA-617** (radio ligando que administra radiación de partículas beta a las células que expresan PSMA y al microambiente circundante, considerando que el PSMA se expresa altamente en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración) basado en los resultados del ensayo **VISION**[21], incluyó 831 pacientes, mostrando mejor SLPr *vs* el grupo control **(8.7 vs 3.4 meses respectivamente, HR: 0,40 p <0,001)** y SG **(15,3 *vs* 11,3 meses, HR: 0,62 p <0.001)** y mayor tiempo hasta la aparición del primer evento esquelético **(11,5 *vs* 6,8 meses, HR: 0,50 p <0,001).** Según estos datos la FDA aprobó el Lu-177 (Pluvicto) para el tratamiento de pacientes con mCPRC tratados previamente con inhibidor de la señalización del RA y quimioterapia basada en taxanos.

Las directrices de **EAU-ESTRO-SIOG** recomiendan el uso de, cabazitaxel, acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida y Lu-177, los cuales están aprobados como tratamiento de segunda línea de CRPC después de docetaxel en primera línea[9].

En la práctica diaria, las decisiones de secuenciación se tomarán en base a la distribución, extensión y evolución de la enfermedad, comorbilidades, tratamientos previos (quimioterapia o nuevos agentes hormonales), preferencias de los pacientes y disponibilidad de medicamentos.

Sin embargo, resulta de especial interés considerar la limitación que presentan gran parte de los pacientes para el acceso a algunas terapias que representan altos costos, pues la escasez de recursos económicos es la principal dificultad de esta población para optar a terapias novedosas. En correspondencia a lo anterior, debido a la alta incidencia de cáncer prostático y la carga de enfermedad constantemente ascendente, los sistemas de salud, especialmente en regiones de recursos limitados, tendrán dificultades con su gestión para equilibrar la rentabilidad de todos los servicios.

En tal sentido, una serie especial de JCO Global/ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) 2021, publicó el "Consenso sobre el tratamiento y seguimiento de Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: Un informe de la primera reunión de consenso mundial de Cáncer de próstata para países en desarrollo" (PCCCDC)[22]. Se alcanzó un consenso a favor de dosis bajas de abiraterona con dieta grasa si las dosis completas de abiraterona y enzalutamida, radio-223 y el cabazitaxel no estaban disponibles para estos pacientes. Estos datos estuvieron respaldados en resultados de los primeros estudios clínicos de abiraterona, los cuales demostraron que cuando se administra abiraterona con alimentos, la exposición al fármaco aumenta significativamente en comparación con la administración en ayunas[23,24]. Según la etiqueta del medicamento, los alimentos provocan un aumento de cinco a siete veces en la concentración del fármaco con una comida baja en grasas y 10 - 17 veces con una comida rica en grasas.[25].

En base a la hipótesis anterior se diseñó un estudio aleatorizado de fase 2 que incluyó a 72 pacientes con CRPC progresivo, se compararon dosis bajas de abiraterona (250 mg una vez al día) administrado con una comida baja en grasas versus dosis estándar abiraterona (1000 mg una vez al día) en ayunas. Ambos brazos recibieron prednisona 5 mg dos veces al día. A las 12 semanas, hubo un mayor efecto sobre el PSA en el grupo con dosis bajas de abiraterona (cambio logarítmico medio, −1,59) en comparación con la dosis estándar (-1,19), cumpliendo con el criterio de no inferioridad predefinidos. **La tasa de respuesta del PSA fue del 58% con abiraterona dosis bajas y del 50% en el grupo de dosis estándar, la mSLP fue de 9 meses en ambos grupos, p=0.38[26].**

- ***Cáncer de próstata: variantes agresivas.***

Los pacientes con variantes de empalme del RA (RA-V7 positivos) son menos sensibles al tratamiento con abiraterona y enzalutamida. Recientemente el ensayo **PROPHECY[27]** identificó RA-V7 positivo en células tumorales circulantes en el 24% de los pacientes incluidos (n=118) y mostró mayor **mSLP (6.9 *vs* 3.1 meses, HR: 2,4 p= 0,03) y mSG (27,2 *vs* 10.8 meses, HR: 3,9)** con el uso de abiraterona o enzalutamida en pacientes con RA-V7 negativos en comparación con pacientes RA-V7 positivos **(24%)**, siendo pobre el beneficio en estos últimos.

Actualmente el estado RA-V7 positivo representa el único factor predictor de resistencia validado para el tratamiento con abiraterona y enzalutamida en

pacientes con mCPRC. En contraste, esta variante de empalme no parece afectar la respuesta a la terapia con taxanos.

En tal sentido, los pacientes con características clínico patológicas de variantes agresivas, tales como, carcinoma de próstata neuroendocrino (NEPC) de células pequeñas: 1% es un subtipo agresivo caracterizado por la ausencia de expresión de RA y no secretan PSA. Entre otros criterios se mencionan: metástasis exclusivamente visceral, PSA bajo <10 ng/ml con metástasis óseas de alto volumen > 20 lesiones en el momento del diagnóstico, corta respuesta a la ADT < 6 meses, metástasis óseas predominantemente líticas, linfadenopatía voluminosa >5 cm o tumor primario con puntuación de Gleason de 8 o más en el momento del diagnóstico, LDH o CEA elevados >2 valores por encima del límite superior normal; siendo éstas variedades sensibles a quimioterapia basadas en platino e indiferentes al tratamiento dirigido al RA. En un estudio prospectivo multiinstitucional de 202 pacientes consecutivos, el 73% con progresión previa a abiraterona y/o enzalutamida, la incidencia de NEPC fue del 17%[28].

En un ensayo secuencial de fase 2 de un solo grupo[29], 120 pacientes con mCRPC y al menos uno de los siete criterios de variante agresiva (incluidos marcadores neuroendocrinos en histología o suero) fueron tratados con carboplatino y docetaxel (CD) de primera línea, seguido de etopósido y cisplatino (EP) de segunda línea. **La SLP después de cuatro ciclos de CD y EP fue del 65,4**% y 33,8% respectivamente. La mediana de SG fue de 16 meses.

En un segundo ensayo aleatorio de fase 2 de cabazitaxel versus la combinación de carboplatino y cabazitaxel en 160 pacientes con mCRPC que progresaron posterior a docetaxel de primera línea y al menos 1 característica de variantes agresivas se observó mejor SLP en el grupo de cabazitaxel más carboplatino vs cabazitaxel solo **(mSLP: 7,3 *vs* 4 meses respectivamente, HR: 0,69 p= 0,01)**[30].

- **Medicina de precisión.**

Aproximadamente el 23% de los cánceres de próstata metastásicos albergan aberraciones en los genes implicados en la reparación de daños del ADN (DDR)[31], siendo la mutación BRCA2 la más común (44%).

La vulnerabilidad terapéutica del mCRPC con mutaciones en los genes de reparación del ADN, alteraciones de la vía de recombinación homóloga (mutaciones de la línea germinal y somática BRCA 1 y 2) proporcionaron la

justificación para el estudio clínico, desarrollo e incorporación de inhibidores de la ADP-ribosa polimerasa (PARP) en el tratamiento de mCRPC. El significativo beneficio de los inhibidores de la PARP en pacientes con mutaciones de genes de reparación del ADN demostrado en un ensayo fase 3 (Profound Trial)[32] cambió el paradigma de tratamiento de mCRPC.

La identificación de inestabilidad micro satelital alta (MSI-H/dMMR) en pacientes con mCPRC (3% aproximadamente) se consideran predictores de respuesta a la terapia con inhibidores de punto de control inmunológico; actualmente Pembrolizumab está aprobado por la FDA desde el 2017 en pacientes con tumores que expresan MSI-H/dMMR.

El ensayo fase 3 PROFOUND[32] probó olaparib (300 mg BID) versus un segundo inhibidor de la señalización del RA (abiraterona o enzalutamida) en 487 pacientes con mCPRC, progresión a terapia de primera línea (inhibidor del RA o docetaxel) y deficiencia de recombinación homóloga (HRD), divididos en 2 cohortes (A: alteraciones BRCA 1,2 y ATM; B: otras alteraciones genéticas). El 82% de los pacientes del brazo control cruzó al brazo experimental con olaparib. En 245 pacientes con alteraciones BRCA 1/2 y ATM olaparib mejoró la SLPr *vs* el grupo control **(7,4 *vs* 3,6 meses respectivamente, HR: 0,34 p <0,001)** y la SG **(19,1 *vs* 14,7 meses, HR: 0,69 p= 0,02).** Los eventos adversos G3-4 más frecuentes fueron anemia (21%), náuseas, fatiga y astenia.

Un segundo inhibidor de la PARP, rucaparib (600 mg BID) también mostró beneficio en segunda línea en pacientes con mCPRC con HRD, en el ensayo TRITON[33], fase 3, se aleatorizaron 400 pacientes a recibir rucaparib vs terapia elegida por el investigador, se observó mayor SLP en pacientes con mutaciones BRCA **(11,2 *vs* 6,4 meses, HR: 0,50 p <0,001),** así como también en la población por intención de tratar (mBRCA y ATM) **(10,2 *vs* 6,4 meses, HR: 0,61 p <0,001).** En la población que recibió docetaxel de segunda línea elegido por el investigador, olaparib mostró SLP superior **(8.3 *vs* 11.2 meses respectivamente, HR: 0,53).**

Olaparib y rucaparib fueron aprobados por la FDA en mayo de 2020 como tratamiento de segunda línea en pacientes con mCPRC con mutaciones de la línea germinal o somática BRCA 1/2, HRD tratados previamente con abiraterona/enzalutamida y/o docetaxel previo.

Niraparib fue probado en el reciente ensayo **GALAHAD[34]**, fase 2 en 223 pacientes metastásicos previamente tratados, con ORR en pacientes con

mutaciones BRCA 1/2 de 34.2%, respuesta bioquímica >50%: 43% y mSLPr: 8.08 meses, resultados cónsonos con los observados en los ensayos de olaparib y rucaparib.

La tendencia actual está dirigida a la combinación de terapias en la búsqueda de mejores resultados. **PROpel Trial**[35], estudio fase 3, incluyó 796 pacientes con mCPRC, no tratados, fueron aleatorizados a recibir olaparib más abiraterona más prednisona/prednisolona vs placebo más abiraterona más prednisona/prednisolona. Se identificaron mutaciones HRR en el 28%, mutaciones BRCA2 en en 9,5%. Olaparib más abiraterona mejoró la SLPr *vs* placebo **(27,6 *vs* 16,4 meses respectivamente, HR: 0,61 p <0,001)** con mayor reducción de progresión en pacientes mutados vs no mutados **(HR: 0,50 y 0,76 respectivamente). La combinación de olaparib más abiraterona y prednisona fue aprobada recientemente por la FDA el 31 de mayo de 2023** para pacientes con mCPRC mutados, no tratados previamente.

El estudio **TALAPRO 2**[36], fase 3, presentado recientemente en la reunión anual de ASCO 2023 mostró el beneficio de talazoparib (0.5 mg OD) más enzalutamida (160 mg OD) vs placebo más enzalutamida en 805 pacientes sin tratamiento previo. El 21% de la muestra presentaba mutaciones genéticas HRR. Los resultados favorecieron la combinación con mayor SLPr, después de una mediana de seguimiento de 25 meses en la población con intención de tratar **no se alcanzó la mSLPr para la combinación *vs* 21.9 meses en el grupo control, HR: 0,63 p <0,0001,** no obstante, los pacientes mutados mostraron mejores resultados **HR: 0,46 p= 0,0003.** Los eventos adversos G3-4 más frecuentes fueron anemia, neutropenia, leucopenia y nauseas. La FDA aprobó la combinación de talazoparib más enzalutamida el 20 de junio de 2023 para pacientes con mutaciones de genes HRR.

MAGNITUDE Trial[37] fase 3, mostró resultados similares para la combinación de niraparib más abiraterona y prednisona en 670 pacientes metastásicos no tratados. Se identificaron mutaciones **BRCA2 40%, ATM 20% CHEK2 8,5%.** La combinación mejoró la SLPr en pacientes HRR mutados **(16,5 *vs* 13,7 meses, HR: 0,73 p= 0,02).** En la población BRCA el beneficio fue mayor **(16,6 *vs* 10.9 meses, HR: 0,53 p= 0,001). No se observó beneficio en pacientes no mutados.** Los eventos adversos G3-4 fueron anemia 28%, HTA 15%, fatiga 3%.

Basado en estos resultados la FDA aprobó el 11 de agosto de 2023 la combinación de niraparib más abiraterona y prednisona en pacientes mCPRC BRCA mutados no tratados previamente.

En relación al impacto de la inmunoterapia en el cáncer de próstata, sigue estando en investigación. Como se mencionó anteriormente pembrolizumab ha sido aprobado para pacientes con tumores con MSI/dMMR independientemente de la histología. Estas alteraciones se identifican en el 3-8% de pacientes con cáncer prostático. El ensayo **KEYLYNK 010**[38], fase 3, mostró resultados negativos para la combinación de pembrolizumab más olaparib vs enzalutamida o abiraterona sin diferencias estadísticamente significativas en SLPr **(4.4 *vs* 4.2 meses respectivamente, HR: 1,02 p= 0,5)** y SG **(15,8 *vs* 14.6 meses, HR: 0,94 p= 0,26).**

En contraste, atezolizumab más cabozantinib reveló tendencia a la reducción estadísticamente significativa en el riesgo de progresión o muerte vs una segunda terapia hormonal en el primer análisis intermedio del estudio CONTACT 02[39], actualmente se espera la presentación de los resultados finales.

- ***Bifosfonatos en mCPRC.***

En pacientes con mCPRC, metástasis óseas y riesgo de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) clínicamente significativos se recomienda el uso de bifosfonatos o denosumab (I, B)[9, 10]. Saad et al[40]., en el año 2004 compararon ácido zoledrónico vs placebo en 422 pacientes con mCPRC, después de una mediana de seguimiento de 22 meses se observó menos ERE en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico **(38% *vs* 49% respectivamente, p= 0,01),** mayor mediana de tiempo hasta el primer ERE **(16 vs 10,5 meses, HR: 0,64 p= 0,009).**

Posteriormente se evaluó el beneficio de denosumab vs ácido zoledrónico en este contexto, Fizazi et[43] al en 2011 demostraron en 1901 pacientes la superioridad del denosumab con menos ERE en comparación con ácido zoledrónico (36 *vs* 41%), así como también en el tiempo hasta la aparición del primer ERE **(20,7 *vs* 17,1 respectivamente, HR: 0,82 p= 0,008)**, sin diferencias en la SLP (HR:1,06) y SG (HR:1,03).

BIBLIOGRAFÍA.

1. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2017 Apr;71(4):630-642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27591931.

2. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2000 Apr 29;355(9214):1491-8. PMID: 10801170.

3. Dorff TB, Flaig TW, Tangen CM, Hussain MH, Swanson GP, Wood DP Jr, Sakr WA, Dawson NA, Haas NB, Crawford ED, Vogelzang NJ, Thompson IM, Glode LM. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):2040-5. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2776. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21502546; PMCID: PMC3107759.

4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12. doi: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.

5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1513-20. doi: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.

6. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators.

Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25601341.

7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24881730; PMCID: PMC4418931.

8. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010 Jul 29;363(5):411-22. doi: 10.1056/NEJMoa1001294. PMID: 20818862.

9. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al: EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 71:630-642, 2017.

10. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593798.

11. Dana E. Rathkopf, Eleni Efstathiou, Gerhardt Attard, Thomas W. Flaig, Fabio Andre Franke, Oscar B. Goodman, Stephane Oudard, Thomas Steuber, Hiroyoshi Suzuki, Daphne Wu, Kesav Yeruva, Peter De Porre, Sabine Doris Brookman-May, Susan Li, Jinhui Li, Suneel Mundle, Sharon Anne McCarthy, Fred Saad, and On behalf of the ACIS investigators. Final results from ACIS, a randomized, placebo (PBO)-controlled double-blind phase 3 study of apalutamide (APA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP in patients (pts) with chemo-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of Clinical Oncology 2021 39:6_suppl, 9.

12. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, Chi KN, Olmos D, Sandhu S, Massard C, Matsubara N, Alekseev B, Parnis F, Atduev V, Buchschacher GL Jr, Gafanov R, Corrales L, Borre M, Stroyakovskiy D, Alves GV, Bournakis E, Puente J, Harle-Yge ML, Gallo J, Chen G, Hanover J, Wongchenko MJ, Garcia J, de Bono JS. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 10;398(10295):131-142. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00580-8. PMID: 34246347.

13. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.

14. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301

Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468; PMCID: PMC3471149.

15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22894553.

16. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
17. Attard G, Borre M, Gurney H, Loriot Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specifc antigen during enzalutamide treatment. J Clin Oncol. 2018;36(25):2639–46.

18. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, Elliott T, Grande E, Melhem-Bertrandt A, et al. Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. Eur Urol. 2018;74(1):37–4

19. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol. 2019; 20:1730e 1739.

20. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, Kramer G, Eymard JC, Bamias A, Carles J, Iacovelli R, Melichar B, Sverrisdóttir Á, Theodore C, Feyerabend S, Helissey C, Ozatilgan A, Geffriaud-Ricouard C, Castellano D; CARD Investigators. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2506-2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566937.

21. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.

22. Maluf FC, Pereira FMT, Silva AG, Dettino ALA, Cardoso APG, Sasse AS, Soares A, Kann AG, Herchenhorn D, Jardim DLF, Cortés DEL, Kater FR, Morbeck IAP, Reolon JFN, Rinck JA Jr, Zarbá JJ, Sade JP, da Trindade KM, Costa LAGA, Dos Santos LV, Maia MC, Siqueira MB, Gillessen S. Consensus on the Treatment and Follow-Up for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Report from the First Global Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries (PCCCDC). JCO Glob Oncol. 2021 Apr; 7:559-571. doi: 10.1200/GO.20.00511. PMID: 33856891; PMCID: PMC8162971.

23. Center for Drug Evaluation and Research: Application number: 202379Orig1s000. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202379orig1s000clinpharmr.pdf

24. Stuyckens K, Saad F, Xu XS, Ryan CJ, Smith MR, Griffin TW, Yu MK, Vermeulen A, Nandy P, Poggesi I. Population pharmacokinetic analysis of abiraterone in chemotherapy-naïve and docetaxel-treated patients with

metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Pharmacokinet. 2014 Dec;53(12):1149-60. doi: 10.1007/s40262-014-0178-6. PMID: 25204404.

25. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf.

26. Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, Martinez E, Kozloff MF, Carthon B, Harvey RD, Fishkin P, Yong WP, Chiong E, Nabhan C, Karrison T, Figg WD, Stadler WM, Ratain MJ. Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2018 May 10;36(14):1389-1395. doi: 10.1200/JCO.2017.76.4381. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29590007; PMCID: PMC5941614.

27. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, Nanus DM, Giannakakou P, Szmulewitz RZ, Danila DC, Healy P, Anand M, Rothwell CJ, Rasmussen J, Thornburg B, Berry WR, Wilder RS, Lu C, Chen Y, Silberstein JL, Kemeny G, Galletti G, Somarelli JA, Gupta S, Gregory SG, Scher HI, Dittamore R, Tagawa ST, Antonarakis ES, George DJ. Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROPHECY Study. J Clin Oncol. 2019 May 1;37(13):1120-1129. doi: 10.1200/JCO.18.01731. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30865549; PMCID: PMC6494355.

28. Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study. J Clin Oncol. 2018; 36:2492–503.

29. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu SM, Pagliaro LC, Kim J, Millikan RE, Ryan C, Tannir NM, Zurita AJ, Mathew P, Arap W, Troncoso P, Thall PF, Logothetis CJ. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2013 Jul 1;19(13):3621-30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3791. Epub 2013 May 6. PMID: 23649003; PMCID: PMC3699964.

30. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitazel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomized, open-label, phase 1–2 trial. Lancet. 2019. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30408-5.

31. Lukashchuk N, Barnicle A, Adelman CA, Armenia J, Kang J, Barrett JC, Harrington EA. Impact of DNA damage repair alterations on prostate cancer progression and metastasis. Front Oncol. 2023 Jun 26; 13:1162644. doi: 10.3389/fonc.2023.1162644. PMID: 37434977; PMCID: PMC10331135.

32. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Profound: Phase 3 study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Ann Oncol. 2019;30:v851-v934.

33. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, Pintus E, Sridhar SS, Bambury RM, Emmenegger U, Lindberg H, Morris D, Nolè F, Staffurth J, Redfern C, Sáez MI, Abida W, Daugaard G, Heidenreich A, Krieger L, Sautois B, Loehr A, Despain D, Heyes CA, Watkins SP, Chowdhury S, Ryan CJ, Bryce AH; TRITON3 Investigators. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023 Feb 23;388(8):719-732. doi: 10.1056/NEJMoa2214676. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795891; PMCID: PMC10064172.

34. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, Efstathiou E, Lara PN Jr, Yu EY, George DJ, Chi KN, Saad F, Ståhl O, Olmos D, Danila DC, Mason GE, Espina BM, Zhao X, Urtishak KA, Francis P, Lopez-Gitlitz A, Fizazi K; GALAHAD investigators. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022 Mar;23(3):362-373. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00757-9. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35131040; PMCID: PMC9361481.

35. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredo E, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. NEJM Evid. 2022;1:9. [Doi: 10.1056/EVIDoa2200043]

36. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, Szczylik C, De Giorgi U, Young Joung J, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Zohren F, Fizazi K. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Jul 22;402(10398):291-303. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01055-3. Epub 2023 Jun 4. Erratum in: Lancet. 2023 Jul 22;402(10398):290. PMID: 37285865.

37. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, Lee JY, Small EJ, Pereira de Santana Gomes AJ, Roubaud G, Saad M, Zurawski B, Sakalo V, Mason GE, Francis P, Wang G, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Sandhu S; MAGNITUDE Principal Investigators. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3339-3351. doi: 10.1200/JCO.22.01649. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36952634; PMCID: PMC10431499.

38. Antonarakis ES, Park SH, Goh JC, Shin SJ, Lee JL, Mehra N, McDermott R, Sala-Gonzalez N, Fong PC, Greil R, Retz M, Sade JP, Yanez P, Huang YH, Begbie SD, Gafanov RA, De Santis M, Rosenbaum E, Kolinsky MP, Rey F, Chiu KY, Roubaud G, Kramer G, Sumitomo M, Massari F, Suzuki H, Qiu P, Zhang J, Kim J, Poehlein CH, Yu EY. Pembrolizumab Plus Olaparib for Patients with Previously Treated and Biomarker-Unselected Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase III KEYLYNK-010 Trial. J Clin Oncol. 2023 Aug 1;41(22):3839-3850. doi: 10.1200/JCO.23.00233. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37290035; PMCID: PMC10419579.

39. Exelixis and Ipsen Announce Positive Results from Phase 3 CONTACT-02 Pivotal Trial Evaluating Cabozantinib in Combination with Atezolizumab in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **August 21, 2023 –** Exelixis, Inc.

40. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Longterm efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2004; 96:879–882. [PubMed: 15173273].

41. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011 Mar 5;377(9768):813-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21353695; PMCID: PMC3090685.

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.10

CAPÍTULO 9.

Calidad de Vida, aspectos psicológicos, sexualidad y continencia urinaria en el paciente con Cáncer de próstata.

Dra. Vanda López, Psic. Andrés E. Borregales Moros, Dr. Leonardo G. Borregales C.

Introducción:

Las enfermedades prostáticas, especialmente el cáncer de próstata, tienen un impacto significativo no solo en la salud física de los pacientes sino también en su bienestar psicológico. La próstata, una glándula ubicada debajo de la vejiga, juega un papel crucial en la función reproductiva masculina. A medida que los hombres envejecen, pueden enfrentar diversas afecciones prostáticas que presentan desafíos tanto físicos como emocionales.

Aspectos psicológicos en el manejo de pacientes con Cáncer de próstata:

Los aspectos psicológicos son vitales en el tratamiento del paciente con cáncer de próstata, ya que pueden influir tanto positiva como negativamente en su calidad de vida. La continencia urinaria y la sexualidad son factores significativamente afectados durante el tratamiento. Las secuelas, como la incontinencia y la impotencia sexual, pueden deteriorar la auto-percepción del paciente, generando sentimientos de vergüenza y malestar.

Estrategias y consideraciones en el manejo psicológico:

1. Modelo cognitivo-conductual en el manejo de pacientes con enfermedades prostáticas:

El modelo cognitivo-conductual es una herramienta esencial en el tratamiento psicológico de pacientes con enfermedades prostáticas, especialmente aquellos que enfrentan desafíos relacionados con su función sexual. Los siguientes puntos destacan la relevancia de este modelo:

.

1. ***Manejo Cognitivo:***

- Los pacientes con enfermedades prostáticas a menudo experimentan una serie de ideas y pensamientos negativos que pueden interferir con el adecuado funcionamiento sexual.
- Estos pensamientos negativos pueden minimizar el efecto de ciertos fármacos, como los inhibidores de 5-fosfodiesterasa, que se utilizan para tratar la disfunción eréctil.
- Estas cogniciones desadaptativas pueden obstruir la información que se percibe a través de los sentidos y que se transmite al cerebro y, posteriormente, al área genital mediante la médula espinal. Este proceso obstruido puede dificultar aún más la erección y la obtención del orgasmo.

2. ***Tratamiento Conductual:***

- La reeducación conductual es una parte integral del proceso de recuperación. Según Sengler y Grosse, la reeducación debe comenzar entre uno a dos meses después de la cirugía o tratamiento.
- Esta reeducación tiene como objetivo ayudar a los pacientes a desarrollar comportamientos más adaptativos y saludables, permitiéndoles manejar mejor los desafíos psicológicos y físicos asociados con su enfermedad prostática.

El modelo cognitivo-conductual, al abordar tanto las cogniciones como los comportamientos, ofrece un enfoque integral que puede ser altamente beneficioso para los pacientes con enfermedades prostáticas. La implementación de este modelo puede ayudar a mejorar la calidad de vida y el bienestar psicológico de los pacientes, permitiéndoles enfrentar y superar los desafíos asociados con su enfermedad de una manera más adaptativa (1).

2. Educación y auto-monitoreo en el manejo de pacientes con enfermedades prostáticas:

La educación y el auto-monitoreo juegan un papel crucial en el empoderamiento de los pacientes con enfermedades prostáticas, permitiéndoles tomar un papel activo en su tratamiento y recuperación.

.

1. ***Educación del Paciente:***

- La educación adecuada permite al paciente comprender mejor su condición, el tratamiento propuesto y los posibles efectos secundarios o complicaciones que podrían surgir.
- La comprensión de su enfermedad puede reducir la "ansiedad del APE (antígeno prostático específico)" y otras preocupaciones relacionadas con los marcadores tumorales.
- Además, una educación adecuada puede ayudar a los pacientes a tomar decisiones informadas sobre las opciones de tratamiento disponibles y a prepararse mental y emocionalmente para los desafíos que puedan enfrentar.

2. ***Auto-Monitoreo:***

- El auto-monitoreo permite a los pacientes rastrear síntomas, cambios o cualquier anormalidad que puedan experimentar. Esto puede ser especialmente importante en enfermedades como el Cáncer de próstata, donde la detección temprana de problemas puede influir en los resultados del tratamiento.
- Además, el auto-monitoreo también puede ayudar a los pacientes a reconocer signos de complicaciones psicológicas, como el aumento de la ansiedad o la depresión, lo que les permite buscar ayuda o apoyo cuando lo necesiten.

- Al equipar a los pacientes con el conocimiento y las herramientas adecuadas, la educación y el auto-monitoreo pueden mejorar significativamente la calidad de vida y el bienestar general de los pacientes con enfermedades prostáticas.

- Estos aspectos, combinados con el apoyo adecuado del equipo médico y otros profesionales de la salud, pueden garantizar un manejo más efectivo y holístico de la enfermedad (2).

.

3. Manejo del Dolor y Síntomas en Pacientes con Enfermedades Prostáticas:

El manejo del dolor y otros síntomas asociados a enfermedades prostáticas es esencial para mejorar la calidad de vida y el bienestar general del paciente. Los siguientes puntos destacan algunas consideraciones y tratamientos relacionados con el manejo del dolor y síntomas:

1. ***Dificultades con tratamientos específicos:***

- Algunos tratamientos específicos, como la inyección intracavernosa de prostaglandina E1, pueden presentar desafíos. Estas inyecciones están generalmente reservadas para cuando los fármacos orales no son efectivos.
- Sin embargo, la vía de administración puede ser incómoda y dolorosa para algunos pacientes. Además, este tratamiento puede venir acompañado de efectos adversos que pueden ser molestos para el paciente.

2. ***Importancia de la Comunicación:***

- Es crucial que los pacientes informen a sus médicos sobre cualquier síntoma o dolor que estén experimentando. Esto permite a los médicos ajustar o cambiar tratamientos si es necesario y garantizar que el paciente reciba el cuidado adecuado.

3. ***Tratamientos Alternativos:***

- En casos donde los tratamientos tradicionales no son efectivos o causan efectos secundarios no deseados, se pueden considerar tratamientos alternativos o complementarios. Estos pueden incluir terapias físicas, fitoterapia, entre otros (3).

4. ***Enfoque Holístico:***

- Además de abordar los síntomas físicos, es importante considerar el impacto psicológico del dolor y otros síntomas. Proporcionar apoyo psicológico y emocional puede ser tan esencial como tratar los síntomas físicos.

.

- El manejo adecuado del dolor y síntomas en pacientes con enfermedades prostáticas requiere un enfoque holístico y personalizado. La comunicación abierta entre el paciente y el equipo médico es esencial para garantizar que los síntomas se manejen de manera efectiva y que el paciente reciba el mejor cuidado posible.

4. Apoyo Psicosocial en el manejo de pacientes con enfermedades prostáticas:

El apoyo psicosocial es un componente esencial en el tratamiento y recuperación de pacientes con enfermedades prostáticas. Esta forma de apoyo aborda los aspectos emocionales, psicológicos y sociales asociados con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. A continuación, se detallan algunas consideraciones y aspectos relacionados con el apoyo psicosocial:

1. Grupos de Apoyo:

- Los grupos de apoyo ofrecen un espacio donde los pacientes pueden compartir sus experiencias, aprender de otros y recibir apoyo emocional. Estos grupos son especialmente útiles porque permiten a los pacientes conectarse con otros que están pasando por situaciones similares, lo que puede ser reconfortante.
- En estos grupos, los pacientes pueden compartir lo que han aprendido para superar su enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento. Esto puede proporcionar valiosas perspectivas y consejos para otros miembros del grupo.

2. Toma de Decisiones:

- En algunos casos, los pacientes pueden enfrentar la difícil tarea de decidir entre diferentes alternativas de tratamiento. La posibilidad de que haya más de una terapia posible, cada una con diferentes efectos secundarios, puede añadir angustia y dudas sobre si se ha tomado la decisión correcta.
- El apoyo psicosocial puede ayudar a los pacientes a procesar esta información y tomar decisiones informadas, considerando tanto los aspectos médicos como sus propias emociones y preocupaciones. (4)

.

3. *Participación de la Pareja:*

- En el caso del cáncer de próstata, la función sexual puede verse afectada, lo que a su vez puede tener un impacto en la relación de pareja. Por ello, es crucial involucrar a la pareja en la evaluación y tratamiento. Esto no solo proporciona apoyo al paciente, sino que también educa y prepara a la pareja sobre cómo brindar apoyo adecuado durante el proceso de tratamiento y recuperación.

El apoyo psicosocial es un complemento vital al tratamiento médico para pacientes con enfermedades prostáticas. Al abordar los desafíos emocionales y psicológicos, el apoyo psicosocial puede mejorar significativamente la calidad de vida y el bienestar general del paciente.

5. *Intervenciones Multidisciplinarias en el manejo de pacientes con enfermedades prostáticas:*

El tratamiento y manejo de las enfermedades prostáticas no solo involucra aspectos médicos, sino también emocionales, psicológicos y sociales. Dada la complejidad de estas afecciones y los desafíos asociados, es esencial un enfoque multidisciplinario en el cuidado del paciente. A continuación, se detallan algunos aspectos clave relacionados con las intervenciones multidisciplinarias:

1. *Equipo Multidisciplinario:*

- Los pacientes con enfermedades prostáticas, en particular el cáncer de próstata, deben ser evaluados y tratados por un equipo multidisciplinario. Este equipo puede estar conformado por diversos profesionales, entre ellos, urólogos, sexólogos, fisioterapeutas, psiquiatras, fisiatras y oncólogos médicos.
- La colaboración entre estos profesionales garantiza una atención integral que aborda tanto los aspectos físicos como emocionales de la enfermedad.

.

2. ***Comunicación Médico-Paciente:***

- La comunicación efectiva entre el médico y el paciente es fundamental para el éxito del tratamiento. Proporciona al paciente una sensación de seguridad y tranquilidad, permitiéndole comprender su enfermedad y las opciones de tratamiento.
- Además, una comunicación abierta facilita la identificación temprana de problemas o complicaciones, permitiendo ajustes en el tratamiento si es necesario. (5)

3. ***Grupos de Apoyo:***

- La participación en grupos de apoyo es una herramienta valiosa en el manejo de enfermedades prostáticas. Estos grupos ofrecen a los pacientes un espacio para compartir experiencias, aprender de otros y recibir apoyo emocional.
- A través de estos grupos, los pacientes pueden obtener *insights* y consejos de otros que han enfrentado desafíos similares, lo que puede ser una fuente de consuelo y guía.

El enfoque multidisciplinario en el manejo de enfermedades prostáticas garantiza que los pacientes reciban una atención completa que aborda todos los aspectos de su bienestar. Al combinar la experiencia y el conocimiento de diversos profesionales, es posible proporcionar un tratamiento y apoyo óptimos para mejorar la calidad de vida y los resultados del tratamiento.

6. Educación para el Manejo de la Enfermedad en Pacientes con Enfermedades Prostáticas:

La educación es una herramienta fundamental en el manejo de enfermedades prostáticas. A través de la educación, los pacientes pueden obtener un conocimiento profundo sobre su enfermedad, los tratamientos disponibles y las medidas preventivas. Algunos aspectos clave relacionados con la educación para el manejo de la enfermedad incluyen:

.

1. ***Información sobre la Enfermedad:***

- Proporcionar a los pacientes información detallada sobre su enfermedad permite una mejor comprensión de lo que está sucediendo en su cuerpo. Esto incluye entender la anatomía y función de la próstata, las causas de su enfermedad y los posibles resultados.
- Comprender su enfermedad puede empoderar a los pacientes, reducir la ansiedad y ayudarles a tomar decisiones informadas sobre su tratamiento.

2. ***Tratamientos Disponibles:***

- Es esencial que los pacientes estén informados sobre las diferentes opciones de tratamiento disponibles, sus efectos secundarios, beneficios y riesgos. Esto les permite participar activamente en la toma de decisiones sobre su atención médica.

3. ***Medidas Preventivas y de Cuidado:***

- Además de la información sobre tratamientos, es crucial que los pacientes sean educados sobre las medidas preventivas y de cuidado. Esto incluye consejos sobre la dieta, ejercicio, medicamentos y otros aspectos del estilo de vida que pueden influir en el curso de su enfermedad. (6)

4. ***Recursos Educativos:***

- Los recursos educativos, como folletos, videos y seminarios, pueden ser herramientas útiles para complementar la educación proporcionada por el equipo médico. Estos recursos deben ser accesibles, fáciles de entender y basados en evidencia científica.

La educación para el manejo de la enfermedad es un pilar fundamental en el cuidado de pacientes con enfermedades prostáticas. Al estar bien informados, los pacientes pueden asumir un papel activo en su tratamiento y recuperación, lo que puede mejorar significativamente su calidad de vida y resultados.

.

El estado psicológico del paciente es fundamental para valorar la vulnerabilidad al cáncer, la reacción al tratamiento y el progreso de la enfermedad. Cabe resaltar que no solo depende del paciente, sino también del personal médico, en especial, la forma de comunicación con el paciente, debido a que puede añadir más estrés al diagnóstico y al tratamiento.

Es muy importante tener en cuenta la diferencia entre informar un diagnóstico de cáncer y comunicarlo. Esta diferencia radica en que informar es solo transmitir la noticia clínica, en cambio comunicar es darle al paciente una visión global y comprensible de la situación, fomentando una cooperación positiva que tiene como meta llegar a los mejores resultados posibles; todo ello con empatía y apoyo al paciente.

El diagnóstico de cáncer genera una reacción de desestabilización psicológica y miedo al dolor que supone el desarrollo de la enfermedad terminal, o a la muerte misma. Suele ser un miedo no especificable, un temor ansioso vital que compromete al paciente y a su red de apoyo. Esta reacción es mitigable, se pueden reducir los niveles de miedo, de pánico, de ansiedad y de depresión con una aproximación profesional que no se limite a los aspectos estrictamente oncológicos, sino que considere desde un primer momento los aspectos psicológicos del paciente y su entorno.

Dentro del manejo multidisciplinario que requiere el paciente con cáncer de próstata metastásico, es indispensable el apoyo por parte de psicología; aunque el psicólogo no opine sobre tratamiento, pronóstico y alternativas de manejo, debe adquirir el conocimiento médico básico, puesto que actúa como facilitador de la comunicación y la compresión de la enfermedad. Ensayos aleatorizados han demostrado que los resultados clínicos mejoran si se logra que el paciente tenga una mejor compresión de su enfermedad y tratamiento, al igual que la disposición y esfuerzo para recuperarse y mejorar su salud.

Los aspectos psicológicos son de vital importancia para el manejo del paciente con Cáncer de próstata, y pueden tener una repercusión positiva o negativa en su calidad de vida. En estos pacientes, la continencia urinaria y la sexualidad son los dos factores que se afectan de una manera significativa durante el tratamiento primario. Las secuelas después del tratamiento del Cáncer

.

de próstata sobre la función sexual y miccional son determinantes en la calidad de vida de estos pacientes.

Durante las pruebas de diagnóstico y de seguimiento puede **predominar el miedo y la incertidumbre**. Se aconseja al paciente ir acompañado por un familiar o amigo, y **tomar notas** de la información que da el médico. Si el diagnóstico, efectivamente, es de cáncer pueden pasar unos momentos en que el paciente deje de prestar atención a lo que le dicen, o puede olvidar detalles importantes.

El paciente puede aprovechar la experiencia del médico para que le explique cómo irá cada parte del tratamiento, qué efectos secundarios puede tener y cómo tratarlos, qué podrá hacer y qué no podrá hacer de sus actividades habituales, etc. Para mantener la relajación, se aconseja al paciente que respire lenta y profundamente, tomando el aire por la nariz y expulsándolo por la boca.

Si el diagnóstico es Cáncer de próstata puede tener **reacciones como incredulidad, miedo, ansiedad, tristeza, depresión, rabia, etc.** Es normal responder así, ya que se trata de una enfermedad grave y esta reacción es la manera que tiene una persona **de adaptarse y de encajar la noticia**. También puede necesitar tiempo para aprender a hacer frente al tratamiento y a sus consecuencias, al impacto que tiene la enfermedad en el entorno social y familiar, y al cambio en el autoconcepto que implica.

Es bueno que **se** instruya al paciente que se **dé permiso a** sí **mismo** para llorar, estar triste o enfadarse; incluso, ante determinados consejos del entorno sobre "*ser fuerte*" o "*ser optimista porque todo irá bien* ". La familia de la persona afectada también sufre, y necesita las mismas atenciones.

A veces también el paciente tiene que hacer frente a **miradas curiosas, preguntas indiscretas** o que sólo pretenden satisfacer una curiosidad morbosa. Hay que enfatizar al paciente que es él quien decide qué explica y a quién se lo explica, y está en su derecho a dar la información que quiera a quien quiera.

Las posibles consecuencias como la incontinencia y la impotencia sexual deterioran la percepción del paciente como hombre, le llenan de vergüenza y de incomodidad. Si todavía está activo laboralmente, puede sentir dificultades funcionales en su trabajo; por ejemplo, el tener que orinar más a menudo, con el

.

miedo añadido a que los compañeros de trabajo se den cuenta. Si ya no trabaja, puede sufrir una alteración emocional al sumarse la jubilación a estas pérdidas a nivel físico, que le harán valorarse menos a sí mismo.

Por otra parte, es necesario añadir que en el Cáncer de próstata se hacen patentes dos facetas muy importantes, relacionadas con aspectos médicos, pero que suponen un incremento en la angustia del enfermo: La decisión entre las diferentes alternativas de tratamiento; la posibilidad de que haya más de una opción terapéutica posible, con diferentes efectos secundarios tiene implicaciones para el paciente muy importantes.

Steginga y col. (7) en Australia dirigido a evaluar las necesidades de apoyo en un total de 206 pacientes con Cáncer de próstata que participaron en un grupo de apoyo revela, que los pacientes experimentan un amplio abanico de necesidades. Uno de cada tres pacientes requiere ayuda en la sexualidad, mientras más jóvenes están más necesitan de este apoyo. el paciente siempre necesita saber lo que se le va hacer, así como desea ser ayudado en el manejo del miedo y las emociones.

Lintz y col. en el 2013 muestra en su estudio de 210 pacientes con Cáncer de próstata que el 44 % de los pacientes tienen miedo que su enfermedad se extienda, el 43 % presentan preocupación por el sufrimiento de que la enfermedad causa en sus seres queridos, el 61 % de los pacientes tiene miedo por los cambios en su esfera sexual (8).

Entre los cambios más frecuentes que presentan los pacientes con Cáncer de próstata se describen:

1.- Diminución en su actividad social.
2.- Trastornos del sueño.
3.- Dificultad en la esfera sexual.
4.- Trastornos urinarios bajos.
5.- Ansiedad y Depresión.
6.- Pérdida de la auto- estima.

El conocimiento respecto a los marcadores tumorales, el paciente con Cáncer de próstata suele estar informado acerca de su Antígeno Prostático

.

Específico (PSA) y hay mayor angustia con la espera de los resultados o ante variaciones del PSA. Esto se denomina "ansiedad del PSA" y puede llegar a constituir un auténtico problema psicológico.

Estos aspectos sobre el comportamiento son de capital importancia debido a que el ser humano es una entidad bio – psico – social y al existir alguna alteración en cualquiera de estas facetas, las otras también resultarán afectadas.

Las manifestaciones psicológicas a comprender: negación, miedo, ansiedad, aislamiento, sentimiento de rechazo, depresión y baja auto estima. También puede haber períodos de insomnio, vergüenza, anorexia, alteración en la relación de pareja, interrupción de las actividades cotidianas; además del miedo persistente por la posibilidad de recaída.

Por esta razón, el paciente debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario conformado por el urólogo, el radioterapeuta, el oncólogo médico, el psicólogo, el psiquiatra, el sexólogo. Una buena comunicación médico paciente es una de las claves para conseguir la tranquilidad y sensación de seguridad.

Los grupos de apoyo son muy importantes para el paciente, en estos espacios los pacientes comparten con otras experiencias, y cómo han podido sobreponerse a la enfermedad.

7. Sexualidad.

La sexualidad humana representa el conjunto de comportamientos que conciernen a la satisfacción de la necesidad del deseo sexual, traducidos a través de cambios neurofisiológicos e influenciados por aspectos psicológicos y sociales, permitiendo que se establezca la unidad estímulo - respuesta sexual; por lo que se le debe dar relevante importancia a esta función en el hombre sometido a tratamiento por Cáncer de próstata. De igual modo, tomar en cuenta a la pareja ya que no se trata solo de un problema del hombre tratado sino de la pareja en conjunto (9).

Entre el 25 al 75 % de los pacientes operados por Cáncer de próstata presentan disfunción eréctil, es un problema que está presenta en un 30 % de

.

los pacientes antes de la cirugía, y si bien es cierto, puede mejorar hasta los dos años después de la cirugía, el paciente debe ser advertido de este efecto secundario (10).

La disfunción eréctil post radioterapia tridimensional conformada con intensidad modulada se genera por:

a.- Acelera la angiopatía microvascular.

b.- Favorece la progresión de la arterioesclerosis.

c.- La disfunción eréctil se aprecia entre 41 – 85 % de los pacientes.

En relación con otras opciones terapéuticas la frecuencia de disfunción eréctil se observa de la siguiente manera:

a.- ***Braquiterapia***: Luego de la implantación de semillas, la disfunción eréctil se observa entre 30 a 53 % de los pacientes.

b.- ***Prostatectomía radical retropúbica:*** Con una incidencia de disfunción eréctil entre 20 a 100 %.

c.- ***Prostatectomía Radical asistida por Robot:*** Con una incidencia de disfunción eréctil de 20 – 40 %.

d.- ***Crioterapia***: La disfunción eréctil se observa en el 100 % de los pacientes.

Evaluación.

En todo paciente con cáncer de próstata se debe realizar una evaluación previa al tratamiento de su función sexual, conjuntamente con la participación de su pareja. Deben ser evaluados deseo sexual, frecuencia de las relaciones sexuales, erecciones mediante el IIEF o SHIM, desviación del pene en erección, eyaculación precoz o disfunciones orgásmicas (11).

Basados en esta información se puede tener una idea clara de la función sexual de la paciente previa al tratamiento, determinar si existe algún deterioro previo y el tiempo de evolución del mismo, esto nos ayudará a establecer terapias medicas más agresivas y más precoces.

El paciente con cáncer de próstata y su pareja tendrán una serie de incógnitas en relación a su sexualidad posterior al tratamiento; ¿tendremos una vida sexual satisfactoria ?, como serán las erecciones? Para poder aclarar estas

.

interrogantes se debe conversar con ambos, informar sobre los hallazgos del cuestionario y hacer una explicación amplia y detallada de las complicaciones en la función sexual que podrían presentarse posterior al tratamiento a fin de disminuir las complicaciones.

Tratamiento.

La finalidad del tratamiento de rehabilitación de la función sexual es proporcionar la mejor calidad de vida sexual posible al paciente y su pareja.

1. ***Manejo cognitivo:*** El manejo de las ideas que asaltan la mente del paciente y lo colocan en una posición vulnerable pueden entorpecer la información que se percibe a través de los sentidos, que se transmite al cerebro y posteriormente al área genital mediante la médula espinal, dificultando más aún el proceso de erección y de obtención del orgasmo.

El manejo cognitivo – conductual incluye:

- Corrección de errores de concepto.
- Lista y calendario de pensamiento: Técnica de Stop, la cual es una técnica de auto control efectiva para tratar pensamientos obsesivos y fóbicos cuando el problema de conducta está localizado a nivel del pensamiento y tanto éstos como sus imágenes asociadas se sienten de forma desagradable y conducen a estados emocionales perturbadores.
- Técnicas CABE, consisten en caricias de focalización sensorial para conseguir una erección.
- Relajación muscular.
- Desensibilización sistemática.

2. **Fortalecimiento de la musculatura del piso pélvico:** Mediante la implementación de los ejercicios de Kegel, iniciando con 10 sesiones diarias de 10 repeticiones hasta llegar a alcanzar las 400 repeticiones al día.

.

9.Continencia Urinaria.

La incontinencia urinaria masculina posterior a la cirugía radical de próstata es una condición devastadora que afecta notoriamente la calidad de vida de los pacientes convirtiéndose en un reto para el urólogo.

Poco ha cambiado desde que, en 1957, Charles Uhle sentenciara que el "paciente incontinente es por regla un individuo deprimido y emocionalmente inestable". Este hecho nos obliga a pensar en las opciones terapéuticas para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes (12).

En la mujer se conoce que el piso pélvico soporta sus órganos pélvicos y la elasticidad de la vagina permite la motilidad uretral de ese mecanismo recíproco fundamental para la estabilidad vesical conocido y planteado por Petros y Ulmstem en su teoría integral de la continencia.

Etiología y Factores de Riesgo.

La etiología de la Incontinencia urinaria masculina puede ser el resultado de problemas en el mecanismo esfinteriano, por problemas originados en la vejiga o por una combinación de las anteriores.

1. ***Vejiga:*** El aporte de la vejiga a la continencia es indiscutible. Como órgano central y más importante del tracto urinario inferior, está diseñada para ejecutar dos funciones antagónicas bien definidas; el almacenamiento y el vaciamiento urinario. El adecuado almacenamiento de orina es la característica fundamental de todo aquel que sea continente.

2. ***Esfínter externo:*** La estructura del esfínter está conformada por todas aquellas estructuras que obliteran el orificio pélvico (enmarcado por los huesos púbico, ilíaco y sacro) comprendidas entre el peritoneo visceral de los órganos pélvicos y la piel de los genitales externos. La estructura músculo aponeuróticas del diafragma pélvico conformadas por la porción central y periférica del elevador del ano confieren la estabilidad necesaria para el funcionamiento del mecanismo esfinteriano que actúa durante la dinámica de la micción.

.

La disfunción vesical juega un papel importante en la etiología de la incontinencia urinaria masculina. La hiperactividad, la baja distensibilidad o las alteraciones de la contractilidad del detrusor comprometen el equilibrio de presiones necesarias para obtener un mecanismo de continencia adecuado.

Los resultados publicados por distintos autores evidencian pocos cambios en la calidad de vida en los dos primeros años en pacientes que han sido sometidos a prostatectomía radical, radioterapia externa, medidos por las encuestas SF-36 y MCS, otros autores refieren que estos cambios permanecen por más de dos años.

La cirugía radical de próstata está asociada a un mayor grado de incontinencia inmediata en comparación con la radioterapia externa o la braquiterapia, pero el grado de recuperación es mayor. Por otro lado, la radioterapia produce mayores cambios irritativos y obstructivos a largo plazo (13).

La radioterapia externa produce con menos frecuencia incontinencia urinaria en comparación con la cirugía, pero el riesgo se incrementa cada año después de haber recibo la paciente radiación. En pacientes sometidos a braquiterapia la incontinencia urinaria severa no es común, lo que si se observa con frecuencia es la urgencia miccional, así como la polaquiuria (14).

En pacientes tratados con Crioterapia, rara vez se presenta incontinencia urinaria pero cuando se asocia a radioterapia o terapia de rescate puede ser observada.

Tratamiento.

El tratamiento de la incontinencia urinaria depende del tipo, etiología y grado de la misma. La mayoría de los pacientes la recuperan al cabo de los primeros seis meses; sin embargo, existen argumentos suficientes para concentrar la atención en aquellos con incontinencia persistente después de tres meses de la cirugía (18).

Por esa razón, es crucial la información que debe recibir el paciente, previa al tratamiento radical que va a ser sometido. La mayoría de los autores coinciden

.

con el criterio de esperar un año posterior a la Prostatectomía radical para establecer el diagnóstico de incontinencia urinaria definitiva (15).

Tratamiento conductual.

De acuerdo a Sengler y Grosse la reeducación propiamente dicha ha de comenzar al mes de la cirugía. Los ejercicios de piso pélvico proporcionarán ayuda en la disminución de la frecuencia miccional y mejorarán los síntomas de pérdida de orina durante las primeras cuatro semanas después de la prostatectomía (17).

Algunos autores afirman que esa mejoría ocurre por el aumento de la fuerza de contracción de los músculos del piso pélvico. Los ejercicios perineales de Kegel, estimulación anal, *biofeeback*, electro estimulación del piso pélvico para pacientes con incontinencia urinaria persistente también puede mejorar la continencia urinaria (22, 23). Sobre el inicio del comienzo de la fisioterapia de piso pélvico, la mayoría de los autores recomiendan comenzar al mes de la cirugía (18).

Conclusiones.

Las enfermedades prostáticas, aunque predominantemente médicas en naturaleza, no afectan solamente el bienestar físico de los pacientes, sino también su salud emocional y psicológica. El impacto de estas enfermedades se extiende más allá de los síntomas físicos, influenciando la percepción de uno mismo, las relaciones interpersonales y la calidad de vida en general.

La atención holística, que combina el tratamiento médico con el apoyo psicológico y educativo, se ha demostrado esencial para una recuperación efectiva y para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Desde abordar las emociones y preocupaciones a través del apoyo psicosocial y terapias cognitivo-conductuales, hasta educar a los pacientes sobre su enfermedad y opciones de tratamiento, cada aspecto juega un papel crucial en el proceso de curación.

El enfoque multidisciplinario, que involucra a diversos profesionales como médicos, psicólogos, enfermeros y fisioterapeutas, garantiza una atención integral. Asimismo, los recursos educativos y el empoderamiento del paciente

.

son fundamentales para que éste pueda tomar decisiones informadas y participar activamente en su proceso de recuperación.

En conclusión, el manejo de enfermedades prostáticas va más allá del tratamiento médico tradicional. La integración de estrategias médicas, psicológicas y educativas es esencial para abordar la enfermedad de manera integral y proporcionar a los pacientes las herramientas necesarias para enfrentar los desafíos asociados con su condición. Reconocer y abordar estos aspectos holísticamente no solo mejora los resultados clínicos, sino que también garantiza una mejor calidad de vida y bienestar para los pacientes.

Tomando en cuenta los aspectos psicológicos del paciente diagnosticado con Cáncer de próstata podemos mejorar significativamente su calidad de vida.

La información y la evaluación detallada de la función sexual antes y después del tratamiento en el paciente con Cáncer de próstata son cruciales para el adecuado tratamiento posterior a la cirugía, así como estimar e informar al paciente de los resultados que tendrán las diversas terapias farmacológicas que recibe.

La incontinencia urinaria en el hombre afecta su calidad de vida, produce cambios psicológicos como ansiedad y depresión; es por eso que el urólogo debe estar preparado para afrontar, al cabo de un año, la solución para esta temible complicación.

Recomendaciones.

1. Todo paciente con cáncer de próstata debe ser manejado por un equipo multidisciplinario, que involucra urólogo, oncólogo médico, radioterapeuta, psicólogo, sexólogo, fisioterapeuta.
2. Constituir grupos de apoyo que permitan el asesoramiento a pacientes con Cáncer de próstata.
3. Establecer una clasificación de la incontinencia urinaria masculina.
4. Crear programas de atención psicológica en los pacientes oncológicos a fin de detectar precozmente síntomas como ansiedad y depresión. Así como las técnicas de consejería a estas poblaciones de pacientes que les permitan una mejor relación con su enfermedad y con su entorno social.

.

BIBLIOGRAFÍA.

1.- Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. J Urol .Eur Assoc Urol 2022 [Internet]. Disponible en: http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-allgui elines/

2.-. Campagne DM. Cáncer: comunicar el diagnóstico y el pronóstico. Med Fam Semer. 2019;45(4):273-83.

3.- Surbone A, Zwitter M, Rajer M, Stiefel R, Aggarwal N, Rowe M, et al. New Challenges in Communication with Cancer Patients. 2012.

4.-. Travado L, Grassi L, Gil F, Martins C, Ventura C, Bairradas J. Do spirituality and faith make a difference? Report from the Southern European Psycho-Oncology Study Group.

5.-. Baqutayan SMS. The effect of anxiety on breast cancer patients. Indian J Psychol Med. abril de 2012;34(2):119- 23.

6.-. Travado L, Reis JC, Watson M, Borràs J. Psychosocial oncology care resources in Europe: a study under the European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC). Psychooncology [Internet]. abril de 2017;26(4):523-30. Disponible en: https://onlinelibrary. wiley.com/doi/10.1002/pon.4044

7.- Lengacher CA, Reich RR, Kip KE, Barta M, Ramesar S, Paterson CL, et al. Influence of MindfulnessBased Stress Reduction (MBSR) on Telomerase Activity in Women with Breast Cancer (BC). Biol Res Nurs [Internet]. 30 de octubre de 2014;16(4):438-

8.-. Steginga SK, Occhipinti J, Dunn RA Gardiner P, Heathcote, Yaxley J. The supportive care needs of men with prostate cancer. Psycho- Oncol 2001; 10: 66-75.

9.- Lintz K, Moynuhan C, Steginga S, Norman A, Eeles R, Huddart R et al. Prostate cancer patientes´support and psychological care needs: survey from a non-surgical oncology clinic. Psychooncology 2003; 12: 769-83. 23. Gray RE, Fitch M.

.

10.- Arredondo SA, Latini DM, Quality of men receiving a second treatment for prostate cancer J Urol 2007;177:273-278.

11.- Meaglia JP, Joseph Ac, Chang M, Post prostatectomy urinary incontinence response to behavioral training J Urol 1990;144:674.

12.- Lima CLM, Sabanelt J, Incontinencia urinaria uroneurología e disfunciones miccionais, Sao Paulo; BG Cultural,1999.

13- Chang Pl, Tsai LH, Huang ST, The early effect of pelvic floor muscle exercise after transurethral prostatectomy. J Urol 1998; 160:402-405.

14.- Thai KB, Katofiasc MA, Effects of Duloxetine combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor on central neural control of lower urinary tract function in femles, J Pharmacol Exp Ther 1995;274:1014-1024.

15.- Rodriguez Escobar F, Bertran P. Incontinenci urinaria psot prostatectomia. El esfinter artificial. Arch Esp Urol 2009;62:834-848.

16.- Rehder P, Pichler R, Tratamiento de la incontinencia urinaria post prostatectomía con el cabestrillo retroluminal transoturatriz de reposicionamiento (Advance) lesiones aprendidas de la experiencia acumulada. Arch Esp Urol 2009;62.

17.- Secin FP, Martinez Salamanca JI Eficacia limitada del uso de agentes inyectables permanentes en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo tras la prostatectomia radical. Arch Esp Urol 2005;58:431-436.

18.- Hubner WA, Schlarp OM, Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasie device adjustable continence therapy BHU Int 2005;96:587-594.

DOI: https://doi.org/10.70068/REVSOVEURO.2025.60.1.11

CAPÍTULO 10.

Diagnóstico y Tratamiento de la Prostatitis.

Dr. Eliezer Melean, Dr. Fernando Giordano, Dr. Alessandro Colantuono.

1. Introducción.

El concepto de prostatitis abarca una amplia gama de síntomas inespecíficos del tracto genitourinario inferior, como el dolor en la zona perineal o genital, la presencia de síntomas urinarios como la disuria o polaquiuria, y también la disfunción sexual en sus diferentes formas. Este término engloba una variedad de enfermedades, desde infecciones como la prostatitis bacteriana aguda y crónica, hasta el síndrome de dolor pélvico o incluso la prostatitis asintomática.

La prostatitis es el trastorno más frecuente del tracto urinario en hombres menores de 50 años y el tercer trastorno más común en aquellos mayores de 50 años (2Link). Esta condición resulta en aproximadamente dos millones de consultas médicas en los Estados Unidos cada año (2). La prevalencia oscila entre el 8% y el 16%; sin embargo, solo del 5% al 10% de los casos de prostatitis se identifican como de origen bacteriano (3Link). El diagnóstico y tratamiento de la prostatitis representan un desafío tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud.

La naturaleza subjetiva de los síntomas y la variabilidad en las manifestaciones clínicas dificultan su abordaje, lo que implica una atención integral y a menudo a largo plazo. El impacto en la calidad de vida de los pacientes resalta la necesidad de estrategias de tratamiento efectivas y sostenibles.

2. *Clasificación de la prostatitis NIH.*

El Instituto Nacional de Salud (NIH) por sus siglas en inglés, propuso una clasificación de las prostatitis en 1995, basada en la cronicidad y en la identificación de leucocitos en el cultivo de orina expresado de acuerdo a la forma plural; es decir, polimorfonucleares, la cual ha sido aceptada universalmente y con ligeras variaciones por la clasificación de *World Health Organization*. La

clasificación consiste en dividir a las prostatitis en cuatro categorías de acuerdo a sus diferentes características:

2.1. Prostatitis Aguda.

La prostatitis bacteriana aguda es una infección de la próstata causada por bacterias. Los síntomas de la prostatitis aguda suelen incluir fiebre, escalofríos y dolor en la zona pélvica. La *Escherichia coli* es el patógeno más común representando el 50%-87% de los casos. Otros patógenos incluyen enterobacterias (Ej. *Klebsiella* y *Proteus* sp; 10%-30%), bacilos gramnegativos no fermentadores (Ej. Pseudomonas sp; 5%-15% de los casos), y el *Enterococuss* sp. (5%-10% de los casos) [8–15]. Las infecciones comúnmente son causadas por un solo organismo, pero ocasionalmente pueden aislarse dos o más. (15). Pudiendo observarse cultivos mixtos en el 2,4% de los ABP [14] (NE: 3). *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* debe considerarse en hombres sexualmente activos.

2.2. Prostatitis Crónica Bacteriana.

La prostatitis crónica bacteriana es una condición caracterizada por la inflamación persistente de la próstata que se presenta con una amplia variedad de síntomas y signos; constituye el 5% de los casos. Cerca del 10% de los casos de prostatitis aguda se convierte en crónica si no se trata de manera correcta.

La PCB puede ser el resultado de una infección uretral ascendente, una propagación linfogénica de bacterias rectales, una propagación hematogénica de bacterias de una fuente remota, prostatitis bacteriana aguda poco tratada o infección recurrente del tracto urinario con reflujo prostático. Los agentes causantes son similares a los de la ABP incluyen los varillas Gram negativos, hongos, micobacterias, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis (14)* y *Trichomonas vaginalis*. Sin embargo, se cree que ***Escherichia coli*** es el organismo causal en el 75-80% de los casos de CBP.

El diagnóstico de la prostatitis crónica bacteriana se basa en el aislamiento bacteriano en cultivos de muestras genitourinarias como muestras de orina, semen y fluido prostático. Estos cultivos permiten identificar las bacterias específicas que están causando la infección y también pueden ayudar a determinar la sensibilidad de las bacterias a diferentes antibióticos, lo cual es esencial para un tratamiento adecuado. Además, es importante resaltar que la

presencia de bacterias en los cultivos es fundamental para confirmar el diagnóstico de CBP, ya que la simple presencia de síntomas no es suficiente para hacer un diagnóstico preciso.

En algunos casos, cuando los síntomas son severos o no responden adecuadamente al tratamiento, se puede considerar la realización de una biopsia prostática. Sin embargo, esto es raramente necesario y generalmente se reserva para casos en los que hay sospecha de Cáncer de próstata u otras condiciones más graves.

Se deben considerar instrumentos fiables, como las escalas NIH-CPSI, IPSS y UPOINT, para evaluar la gravedad de los síntomas iniciales, evaluar las diferencias fenotípicas y controlar la respuesta de los pacientes a la intervención terapéutica.

En resumen, la prostatitis crónica bacteriana es una condición médica que se caracteriza por infecciones recurrentes causadas por bacterias en el aparato genitourinario y trastornos inmunológicos locales. El diagnóstico se hace mediante el aislamiento bacteriano en cultivos de muestras genitourinarias y el tratamiento generalmente implica el uso de antibióticos específicos.

2.3. Prostatitis Crónica no Bacteriana.

La prostatitis crónica no bacteriana (PC/NBP) es un síndrome clínico que se caracteriza por la cronicidad de los síntomas, dolor pelviano perineal y los resultados de los urocultivos y cultivo prostático negativos; excluyendo los datos clínicos y los hallazgos del semen prostático, que sugieren la presencia de un infiltrado inflamatorio monocitario en el parénquima prostático. Los síntomas son inespecíficos, y el único dato clave para el diagnóstico es el hallazgo de células inflamatorias en el semen (leucocitosis seminal).

El diagnóstico de PC/NBP requiere que esté presente por lo menos uno de estos dos síntomas: dolor pélvico (perineal), y/o síntomas genitourinarios, asociado a 1 de las siguientes pruebas diagnósticas: urinocultivo uretral y cultivo prostático negativos, pero con la presencia de células inflamatorias en el semen: Criterio de leucocitosis para el líquido prostático espermático establecido en 2008 por el NHI, *National Institute of Health*, en los Estados Unidos. El NIH

propuso la siguiente taxonomía: PC/NBP, CP/BPS infecciosa, CP/BPS no inflamatoria y CP/BPS inflamatoria.

Los objetivos que se persiguen con el tratamiento de la prostatitis crónica no bacteriana son aliviar el dolor, normalizar la micción y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de estos pacientes precisa de una actitud activa, de instaurar un tratamiento médico que influya en el control o desaparición de la reacción inflamatoria en la glándula y tejidos periuretrales, y en aliviar los síntomas dolorosos; razón por la cual debe considerarse la utilización de diferentes fármacos.

Entre la mayoría de los tratamientos no se encuentra una evidencia contrastada para su utilización ya que no existen estudios aleatorizados y suelen utilizarse en base a su acción sobre diferentes componentes que podrían estar involucrados. Se debe hacer con fármacos seguros, después de haber utilizado el tratamiento no farmacológico adecuado.

2.4. Prostatitis Asintomática Inflamatoria.

La prostatitis asintomática inflamatoria se identifica por hallazgos durante una evaluación con tacto rectal o por un aumento del PSA. En algunos pacientes, durante la evaluación clínica, se puede palpar una próstata aumentada de tamaño, firme o erosionada. Otros pacientes pueden presentar sintomatología irritativa urinaria, sexual o de dolor pelviano, incluso persistente. La forma clínica es extraña.

La literatura científica indica que los pacientes con hallazgos de PAI durante la evaluación clínica no suelen experimentar mejoría ni empeoramiento de su condición; por lo tanto, la recomendación es la no intervención. En casos donde se encuentre un hallazgo incidental de PAI a través de pruebas paraclínicas como un aumento en el PSA (especialmente si es superior a 4 ng/mL), se sugiere realizar hemocultivos y administrar un tratamiento con antibióticos durante 2 semanas. Aquellos pacientes con PSA elevado y hallazgos ecográficos anormales, pero sin evidencia histológica ni clínica de cáncer de próstata, deben recibir tratamiento. Algunos pacientes con PAI pueden ser tratados con antiinflamatorios o cambios en el estilo de vida. En ciertos casos, se puede optar por un enfoque más conservador.

3. Epidemiología de la Prostatitis.

Determinar la incidencia real de la prostatitis es un desafío, dado que este síndrome puede ser clínicamente similar a infecciones que afectan otras áreas del sistema genitourinario. En hombres de raza blanca representa el 8% de la consulta urológica. El motivo de la prostatitis bacteriana constituye aproximadamente de un 10 a 15% de todos los casos de prostatitis y es la causa más frecuente de bacteriemia en varones atendidos por especialistas urológicos. Las tasas de incidencia pueden variar según el grupo poblacional estudiado y los criterios de diagnóstico empleados.

En el estudio INTROSPIC, se confirmó la presencia de prostatitis aguda bacteriana en 68 hombres, dentro de un grupo de 9051 hombres con el diagnóstico clínico de prostatitis aguda, la mayoría causada por *E.coli*, *klebsiella, próteus* y enterococo, y solo en 6 pacientes por otros 4 microorganismos. En una población masculina entre 20-40 años, se encontró que el 50% tuvo síntomas una vez en su vida, el 8% presentó 4 o más episodios, y el 25% fue asintomático en una ocasión. Por otro lado, en el estudio Proscar, alrededor de 1.300 de 10.000 hombres entre 50-70 años tenían síntomas de prostatitis crónica.

Cuatro series que excluyeron la prostatitis en un segundo momento de la biopsia prostática mostraron una tasa del 0% en 904 hombres de 38 a 68 años sometidos a una biopsia de próstata secundaria en áreas específicas de sospecha de Cáncer de próstata. Se observó que la inflamación fue más evidente en ausencia de prostatitis bacteriana significativa (N=236) y de leucocitos intraprostáticos en la biopsia, en comparación con las apariciones cervicales en todos menos 33 de los 904 controles.

4. Etiología y Factores de Riesgo.

El diagnóstico microbiológico es esencial y debe realizarse antes de iniciar una terapia antimicrobiana. Los cultivos no son homogéneos por diferentes razones, en su mayoría relacionadas con el diseño del estudio. Únicamente en el trabajo de Mey se publican datos, pero realizan un screening previo con cuatro técnicas en ciertos casos (cocos grampositivos en aislamiento único no esporulados). En monoterapia la doxiciclina sin resultados previos únicamente se obtiene aislados en 5,9% de los casos (*Staphylococcus saprophyticus*)

principalmente Mikasa, Iwamura, Takeda y Miyake han recogido en sus estudios otras bacterias en el 14,7% de los casos (2 S. albus/apiospermum, 1 PDTM no esporulado, 2 estafilococos coagulasa negativa y 2 *Enterococcus faecalis* en orina y fístula vesicocutánea de tres pacientes distintos). El análisis microbiológico es algo excepcional, sólo lo reportan claramente 4 de 96 estudios analizados (Medina, Martínez-Piñeiro, Bassas, Marín).

En todos los casos el mayor grupo lo constituyen las especies gram negativos (49%), que se aíslan del 16,8-17,6% de los pacientes. Les siguen las bacterias enterobacterianas con un 26,4% (10,5-37%). Son aisladas en mayor proporción, del 23,3 al 44,6%, pero fundamentalmente en pequeñas series. Otros cultivos significativos son los siguientes: gram positivos distintos a las enterobacterianas antes reseñadas en el 10,2-16,8%; gram negativos esporulados del 5,5-6,6% y finalmente 5,5-9% de otros gérmenes gram negativos.

5. Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico.

Los pacientes con prostatitis aguda bacteriana (PAB) por lo general se presentan con fiebre y varios síntomas generales que dan cuenta de la toxicidad sistémica ocasionada por la infección de la próstata, como fiebre, escalofríos y mialgias. En un gran número de pacientes, la fiebre puede ser tan elevada (40°C) que puede llevar a manifestaciones de vértigo y de hipotensión postural en el examen físico.

Esta combinación de dolor pélvico o rectal, fiebre y síntomas urinarios bajos, que incluye a los pacientes con infección aguda del tracto urinario bajo (SIATUB) ha generado la polémica sobre la nomenclatura preferida. Adicionalmente, la prostatitis, SIATUB y las enfermedades inflamatorias de las vesículas seminales (EIVS) tienen una presentación clínica semejante y prácticamente no se pueden distinguir.

En general, los pacientes con prostatitis crónica bacteriana (PCB) padecen síntomas locales (dolor, síntomas urinarios bajos y de la región perineal) por un tiempo considerable. A pesar de existir muchas manifestaciones clínicas asociadas con la Prostatitis crónica bacteriana (PCB), la enfermedad es hallada generalmente por la presencia de síntomas sistémicos (mialgias, artralgias, fiebre, etc.) durante un episodio de infección urinaria baja.

Hasta el 82% de pacientes puede presentar recuentos sanguíneos anormales, incluyendo una elevación en el recuento de leucocitos, la fórmula leucocitaria desviada y elevación de los marcadores séricos de inflamación (tales como el PCR), pero estas anormalidades generalmente son leves y tienen una probabilidad baja de alteración en los estudios imagenológicos. Al igual que la PCB, la Pielonefritis crónica (PNC) es generalmente diagnosticada durante episodios de infección urinaria baja asociados con síntomas clínicos sistémicos, y debido a que es tan rara, se discute respecto a si realmente existe un umbral que permita su diferenciación de otras enfermedades prostáticas similares.

6. Síntomas Comunes.

La prostatitis bacteriana aguda (PBA) es un cuadro grave que requiere hospitalización inmediata. Los síntomas comunes de todas las formas de prostatitis incluyen fiebre, escalofríos, debilidad o fatiga, malestar general en cualquier lugar del cuerpo y dolor en las articulaciones. También pueden presentarse signos de irritabilidad vesical con polaquiuria, disuria, urgencia, aumento de la frecuencia urinaria, en período diurno y nocturno con molestias perineales.

La prostatitis bacteriana aguda (PBA) generalmente comienza por síntomas del tracto urinario, como polaquiuria y disuria acompañados de fiebre, escalofríos y síntomas locales de obstrucción como dolor perineal o del pene; los cuales pueden estar asociados con otros síntomas en vías urinarias superiores e inferiores como urgencia y dificultad miccional. Puede haber dolor intenso en región suprapúbica junto con náuseas y vómitos, asimismo dolor en la espalda baja hacia el recto.

Las prostatitis bacterianas típicamente se presentan con los síntomas descritos y afección del estado general. Uno de los problemas para su diagnóstico es que el diagnóstico diferencial con pielonefritis aguda, que generalmente cursa con manifestaciones similares, aunque con menos dolor perineal, y la sepsis grave suele ser difícil.

La prostatodinia o prostatitis abacteriana crónica da lugar a la triada de molestia periuretral, dolor pélvico y síntomas urinarios. Con frecuencia se producen dolor en el recto o zona inguinal, asociándose con dispareunia y

alteraciones sexuales ante la posibilidad de una infección recurrente. La exploración física es con frecuencia dolorosa y en doppler no se observa inyección de la papila.

7. Pruebas de Laboratorio.

El diagnóstico de prostatitis bacteriana aguda comienza con una evaluación clínica exhaustiva. Los pacientes pueden presentar síntomas como fiebre, dolor perineal, dificultad para orinar, aumento de la frecuencia urinaria, disuria y malestar general.

El diagnóstico de prostatitis bacteriana aguda comienza con una evaluación clínica exhaustiva. Los pacientes pueden presentar síntomas como fiebre, dolor perineal, dificultad para orinar, aumento de la frecuencia urinaria, disuria y malestar general. Debe realizarse un examen físico meticuloso que debe incluir la palpación de la próstata a través del recto para evaluar su tamaño, sensibilidad y consistencia. Está indicada la realización de uroanálisis y cultivo de orina en medio de la micción para respaldar el diagnóstico clínico antes de administrar antibióticos.

En pacientes con una temperatura corporal superior a 38.4°C, una posible fuente hematógena de infección (por ejemplo, endocarditis con *Staphylococcus aureus*), infecciones complicadas, como por ejemplo una sepsis o pacientes que estén inmunocomprometidos, se deben realizar hemocultivos antes de iniciar los antibióticos. Aunque los cultivos de sangre y orina pueden ayudar en el diagnóstico y el manejo, hasta un 35% de los cultivos de orina en pacientes con prostatitis agudas pueden no evidenciar crecimiento bacteriano.

En hombres menores de 35 años sexualmente activos y en hombres mayores de 35 años que tienen comportamientos sexuales de alto riesgo, se debe obtener hisopado uretral con tinción de Gram, cultivo del exudado uretral o una prueba de amplificación de ADN para evaluar la presencia de N. gonorrhoeae y C. trachomatis.

Las pruebas de orina antes y después del masaje prostático (también conocido como el examen de 2 o 4 vasos de Meares-Stamey) son útiles para diagnosticar trastornos crónicos de la próstata y la pelvis; sin embargo, no se deben realizar tales pruebas en pacientes con sospecha de prostatitis bacteriana

aguda, ya que el masaje prostático aumenta el riesgo de bacteriemia y, posteriormente, de sepsis.

8. Estudios de Imagen.

La primera medida de imagen es la ecografía. Descarta abscesos o litiasis prostáticas y diagnóstica procesos obstructivos, quistes, etc. La ecografía también es útil en pacientes con síntomas obstructivos, PSA normal y ecografía vesical normal. La ecografía transrectal ha perdido peso con técnicas de imagen más avanzadas.

9. Abordaje Terapéutico.

9.1 Prostatitis Aguda.

El tratamiento con antibióticos inicial debe basarse en el microorganismo sospechado. Los antibióticos deben ajustarse según los resultados de cultivos y pruebas de sensibilidad, cuando estén disponibles. Los hombres menores de 35 años sexualmente activos y los hombres mayores de 35 años que tienen comportamientos sexuales de alto riesgo deben recibir tratamientos que cubran a *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Los pacientes con factores de riesgo de resistencia a los antibióticos requieren terapia intravenosa con regímenes de amplio espectro debido a la alta probabilidad de complicaciones.

Criterio de hospitalización para prostatitis aguda bacteriana.

- Falla del manejo ambulatorio.
- Intolerancia a la vía oral.
- Factores de riesgo para la resistencia bacteriana.
- Uso reciente de fluorquinolonas.
- Resección transuretral de próstata reciente o manipulación del tracto urinario inferior.
- Enfermedad sistémica o septicemia.
- Retención urinaria.

9.2. Prostatitis Bacteriana Crónica.

La prostatitis bacteriana crónica (PBC) se da en hombres entre los 40 y los 70 años de edad, y es relativamente común. Los gérmenes más frecuentemente aislados en los cultivos de líquidos prostáticos son *Escherichia coli*, seguidos por *Enterobacter, Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* y *Serratia*. El

diagnóstico de PBC suele ser gérmenes que están causando infección urinaria crónica y algunos autores consideran a los problemas venéreos como agentes responsables, ya que estos tienen mayor frecuencia de complicaciones crónicas que las infecciones agudas. Los síntomas suelen ser de presentación variable y generalmente persisten por un tiempo prolongado, con empeoramiento por períodos variables.

Según el estudio realizado por Melean y colaboradores en el Hospital Vargas de Caracas (2011) en el cual se evaluó 179 resultados de pruebas de Stamey Meares, la Escherichia coli representó el germen más frecuente. Considerando los altos porcentajes de resistencia se sugiere como medicamentos de primera línea a las Cefalosporinas de tercera generación y doxiciclina.

En cuanto al tratamiento de la prostatitis crónica bacteriana, es fundamental un enfoque multidisciplinario que incluya la administración de antibióticos de largo plazo y medidas para aliviar los síntomas del paciente.

9.3. Prostatitis Crónica no Bacteriana.

Según las directrices del NIH y del NICE, la prostatitis crónica no bacteriana o el síndrome de dolor pélvico crónico, además de sus síntomas característicos, puede incluir alteraciones en el funcionamiento urinario: Frecuencia y urgencia. En el funcionamiento genital: Síndrome uretral y eyaculación dolorosa. En el sistema neuromuscular: Disfunción eréctil, entre otros. Es importante que los cultivos obtenidos se realicen en medios especializados para detectar microorganismos de difícil manejo como gonorrea, clamidia, micoplasma y ureaplasma, bacterias entéricas, hongos y micobacterias, entre otros.

El síndrome pélvico crónico se caracteriza por el dolor como síntoma principal, sin que se identifique una causa única y definitiva. Los hombres susceptibles pueden estar expuestos a diversos factores iniciadores, como mecanismos infecciosos, genéticos, anatómicos, neuromusculares, endocrinos, inmunológicos o psicológicos, que provocan dolor crónico.

La inflamación histológica crónica de la próstata se asocia significativamente con la progresión sintomática en el síndrome postparto. El síndrome pélvico crónico puede implicar estados inflamatorios e inmunológicos

periféricos que se perpetúan a sí mismos, lesiones neurogénicas y sensibilización central que conducen a un estado de dolor neuropático.

La ansiedad se identifica como un factor de riesgo para el desarrollo del PPPS.

10. Consideraciones Especiales en el Tratamiento.

Se requiere tratamiento prolongado con antibióticos, considerando los gérmenes más frecuentes, patrones de sensibilidad y penetrancia de los antibióticos al tejido prostático.

10.1. Prostatitis en Pacientes Inmunocomprometidos.

La terapéutica deberá ser hospitalaria asegurándose de que las curvas de antibiogramas de los diferentes microorganismos fueron exitosas antes de suspender el tratamiento inicial o adecuar al esquema ambulatorio si correspondiera.

En aquellos pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con inmunodeficiencia variable común, así como en pacientes con infección primaria donde generalmente éstos no producen la sintomatología habitual y suelen presentar una enfermedad bacteriana invasiva, específicamente neumocócica y/o meningocócica. La presentación clínica en pacientes con inmunodeficiencia variable común difiere del resto ya que presentan bacteriemia, abscesos viscerales en hígado, bazo, pulmones, articulaciones, y en menor porcentaje meningitis como en infecciones meningocócicas y neumonía.

Se deberá tener en cuenta la posibilidad de alteraciones específicas en los microorganismos productores de prostatitis, los pacientes inmunocomprometidos por VIH y su terapéutica previa. La neutropenia que pudiera presentar el enfermo oncológico o el tratamiento corticoideo prolongado y los pacientes con diabetes cuyas recurrencias infecciosas predisponentes positivas no respondan a un adecuado control metabólico.

Se recomienda tratar en forma ambulatoria, o en hospitalización si la condición médica básica así lo requiere, a todo paciente que presente aspecto tóxico.

10.2. Prostatitis en Adultos Mayores.

Los microorganismos causantes son los mismos que en otros grupos etarios y depende del trascurso o no del recorrido que hace la orina para que colonice la próstata. La forma clínica bacteriana más frecuentes es la aguda; en la mayoría de los casos piógena y las formas de prostatitis bacteriana crónica, más raramente, una prostatitis no bacteriana.

Las micosis y las infecciones oportunistas de la próstata pueden ser el origen de formas de prostatitis poco habituales, mientras que el papel patógeno de enterobacterias en la prostatitis crónica también se ha denominado como estrictamente poco frecuente a excepción hecha de las especies del género Proteus. Otros grupos de gérmenes poco prevalentes en la clínica prostática infecciosa, pero que en cambio es posible aislar de la próstata de pacientes seleccionados, son: estafilococos coagulasa negativo, *Mycobacterium* tuberculosis, bacterias anaerobias estrictas y *Mycoplasma* spp.

En el anciano, la clínica referida a infección del tracto urinario superior es más inespecíficos que en el paciente joven (puede faltar fiebre y dolor lumbar) y los datos de infección del tracto urinario inferior a menudo no aportan relevancia, ya que la mayoría presenta obstrucción de la vía urinaria. En muchos casos la fiebre está ausente o es leve. El anciano, en especial el institucionalizado, puede mostrarse apático, desorientado, taquicárdico, con sequedad de piel y mucosas e hipotensión. La dificultad para caminar y la alteración del estado mental, nada infrecuente en este grupo de edad por múltiples etiologías, pueden ser las únicas manifestaciones aparentes.

En los pacientes mayores, los procesos infecciosos urológicos se presentan con mayor frecuencia y menor intensidad sintomática que en la población general, lo que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de los mismos. La incidencia de bacteriemia en los pacientes con prostatitis es más elevada en pacientes mayores y en los que presentan sonda vesical o antecedentes de cirugía prostática (también metástasis a hueso, en caso de neoplasia prostática), por lo que en un tercio de los pacientes con prostatitis de origen bacteriano puede asociarse bacteriemia.

11. Conclusiones y Perspectivas Futuras.

Se necesita un mayor estudio de la microbiota prostática y su posible asociación con el desarrollo de la prostatitis aguda y el síndrome de dolor pélvico crónico (el subtipo III). Esta evidencia podría llevar a nuevas terapias antimicrobianas para estos pacientes.

Existe una clara discordancia entre la práctica que se realiza en nuestro medio y lo que las guías de práctica clínica sugieren a nivel mundial. Con la notoria prevalencia de la prostatitis, por ende, un agravante sobre el significado de los mismos; se podrían explicar las necesidades de políticas que modifiquen la conducta en el manejo del paciente prostático crónico y que en consecuencia disminuyan la utilización de antibióticos y otros medicamentos sin evidencia que lo soporte.

La prostatitis es una entidad clínica diagnosticada con alta frecuencia. Los tratamientos son variados y no siempre bien documentados. En particular, el manejo de la prostatitis crónica se ha basado principalmente en opiniones y derivados de pruebas, con pocas guías de práctica. La terapia antimicrobiana en la prostatitis crónica paradójicamente no tiene buena evidencia de beneficio, pero puede causar resistencia antimicrobiana y efectos secundarios. El desconocimiento de los mecanismos de la enfermedad lleva a un diagnóstico "hermético".

REFERENCIAS.

1. Juan fernando Jimenez cruz Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(Supl. 4):47-56)J.

2. Curtis Nickel CUA PROSTATITIS GUIDELINE. CUAJ • October 2011 • Volume 5, Issue

3. [https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/prostate-problems/prostatitis-inflammation-prostate

4. Nathan G. Davis; Michael Silberman. 2023 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459257/"