
Volumen 61, número 2, 2026
ISSN 2542-3053
Depósito legal: DC2022001894

**REVISTA VENEZOLANA
DE
UROLOGÍA**



REVISTA VENEZOLANA DE UROLOGÍA



Revista Venezolana de UROLOGÍA

SUMARIO

- **JUNTA DIRECTIVA** II
- **MENSAJE DEL PRESIDENTE DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE UROLOGÍA** III
- **CIRUGÍA INTRARENAL RETROGRADA Y URETEROLITOTRICIANDOSCÓPICA RETROGRADA FLEXIBLE: EFICACIA Y SEGURIDAD CON TÉCNICA LIBRE DE RADIACIÓN.** *Andrés Rubín¹, Roberto Guillen, Ámbar Landaeta, José Manuel Rojas, Francisco López, Diego Reyes* 03
- **POTENCIALIDAD DIAGNÓSTICA DEL VI-RADS EN LA DIFERENCIACIÓN DEL CÁNCER VESICAL MÚSCULO-INVASORA.** *Walmart Granado, Venezia Rodríguez Padilla², Nathaly Cabello Colón, Víctor De Abreu Velásquez, Randick León, Carlos Guedez Copeland, Erick Moreira Del Pino, Simón Paz, Ana Aguilar, Erick Moreira Castro* 16
- **CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA UROTELIAL MÚSCULO INVASIVO DE VEJIGA. ESTUDIO PILOTO.** *Rudy Cavaniél L., Carlos Sucre M., María Rojas, Guillermo Borga H.* 27
- **CORRECCIÓN QUIRÚRGICA DE ENFERMEDAD DE PEYRONIE CON INJERTO AUTÓLOGO DÉRMICO: REPORTE DE UN CASO.** *Leonel Medina, Juan C. Galvis, Leonardo Contreras, Glairéth Márquez, Brilly Ramírez, Manuel Luzardo, Dulce Moreno, Jesús Urbina* 46
- **LA SOMBRA DEL RETRASO. INCIDENCIA CRECIENTE DEL CÁNCER TESTICULAR.** *Martyn Sharloth Meza Francisco, Grecia Paola Rey Briceño, Geraldin Mendoza, José Rojas* 65
- **BOLA FÚNGICA RENAL UNA ENTIDAD RARA Y UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO.** *Martyn Sharloth Meza Francisco, Bernardo Gómez, Martín Arias, Víctor Gómez, Grecia Rey* 73
- **LESIONES INTRAURETRALES EXTENSAS SECUNDARIAS A VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) TRATADAS CON INMUNOTERAPIA. REPORTE DE CASO.** *Yomaris Pimentel, Mary Carmen Ferreiro, Daniel Duarte, Rosana Maita, Juan Rosales, Manuel Escorcía, Manuel Nuñez, Juan Moreno, Manuel Franco, Génesis Medina, Eliezer Melean, America Torres, Roselin Alcon, Jean Di Tizio, María Gabriela González* 85
- **CRIOABLACIÓN PARA TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA FOCALIZADO: PRIMEROS CASOS EN VENEZUELA.** *Walmart Granado, Venecia Rodríguez, Vicente Vetencourt, Betsy Bolaños, Adela Barrios, Simón Paz, Willian Ferrer, Cesar Malave, Ariel Kaufman, Gastone Valongo, Jackson Briones, Oswaldo Carmona, Fernando Bianco* 90
- **CONTROL LUMBOSCÓPICO PRECOZ DE LA IRRIGACIÓN ARTERIAL EN PRESENCIA DE NEFRECTOMÍAS RADICALES COMPLEJAS.** *Isabel Urdaneta, Oscar Alarcón, Ruth Vera Silvania Lampe, Iván Sucheni, Daniel Caffroni, Pablo Sánchez, Juan López, Manuel Rey, Paul Escovar* 90
- **INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES** 94

COMITÉ EDITORIAL

Director-Editor: Dr. Fernando Giordano

Dr. Rafael Contreras
Dr. Pablo Sánchez
Dr. Pedro Mac Gregor
Dr. Pedro Armando González
Dr. Juan Carlos Galvis

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 61, número 2-2026

DIRECTIVA NACIONAL DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE UROLOGÍA. PERÍODO 2025-2027

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

Vocales

Dr. Rainner Guillen *Seccional Andina*
Dr. María B. Prieto *Seccional Centro*
Dr. Leandro León *Seccional Metropolitana*
Dra. Josemar Jiménez *Seccional Oriente*
Dr. Alfonso Martínez *Seccional Occidente*

Comisión Tribunal Disciplinario

Dr. Rafael Contreras
Dra. Carmen Martínez
Dr. Luis Caricote
Dr. Ernesto Hernández
Dr. Colantuono

Suplentes Tribunal Disciplinario

Dr. Hugo Dávila B.
Dr. Jhon Novoa

Comisión Electoral

Dr. Douglas León Natera
Presidente
Dr. Juan Carlos Luigi
Vicepresidente
Dr. Ruben Gallo
Secretario
Dr. Ricardo Montiel
1er. Vocal
Dr. Alberto Moreno
2do. Vocal

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



MENSAJE DEL PRESIDENTE

Con profundo orgullo y renovado compromiso, presentamos esta nueva edición de nuestra revista, un espacio que consolida el pensamiento crítico, la actualización científica y el intercambio de saberes entre los urólogos de Venezuela. En un entorno sanitario caracterizado por constantes transformaciones y desafíos, la educación médica continua se erige como pilar fundamental para garantizar una praxis segura, humanizada y de excelencia.

La urología, como especialidad en permanente evolución, exige de sus profesionales una actualización incesante: desde los avances en cirugía mínimamente invasiva y robótica, hasta los nuevos enfoques terapéuticos en cáncer urológico, litiasis o disfunción sexual. Cada nuevo estudio, cada guía clínica revisada y cada caso discutido representan una oportunidad para cerrar brechas en el conocimiento y mejorar los desenlaces de nuestros pacientes.

Esta revista no es solo un compendio de artículos; es una herramienta viva de formación continua. En sus páginas, investigadores, docentes y residentes encuentran un vehículo para compartir experiencias, debatir controversias y construir redes académicas que trascienden fronteras. Creemos firmemente que el aprendizaje no concluye con el título de especialista, sino que se nutre diariamente de la lectura crítica, la reflexión colectiva y la voluntad de crecer.

Por ello, invitamos a toda la membresía de la Sociedad Venezolana de Urología a involucrarse activamente: leyendo, escribiendo, cuestionando y aplicando lo aprendido en sus consultorios, quirófanos y aulas. La medicina que merece nuestro país se forja con profesionales actualizados, éticos y resilientes.

Que este nuevo número sea un faro de motivación para seguir educándonos sin pausa. Porque la mejor herramienta terapéutica sigue siendo el conocimiento en constante renovación.

Dr. Mazen El Eysami Maklad

Presidente de la Sociedad Venezolana de Urología



CIRUGÍA INTRARENAL RETROGRADA Y URETEROLITOTRICIA ENDOSCÓPICA RETROGRADA FLEXIBLE: EFICACIA Y SEGURIDAD CON TÉCNICA LIBRE DE RADIACIÓN

Retrograde Intrarenal Surgery and Flexible Retrograde Endoscopic Ureterolithotripsy: Efficacy and Safety with Radiation-Free Technique

Andrés Rubín¹, Roberto Guillen, Ámbar Landaeta, José Manuel Rojas, Francisco López, Diego Reyes

Recibido: 05/05/25 Aprobado: 09/06/26

RESUMEN

Palabras clave:

Ureteroscopia flexible, cirugía intrarenal retrógrada, fluoroscopia, litiasis urinaria, curva de aprendizaje, endourología

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de la cirugía intrarenal retrógrada (CIR) y la ureterolitotricia retrógrada flexible (URSF) realizadas sin fluoroscopia en pacientes con litiasis renal o ureteral proximal, además de documentar la curva de aprendizaje del operador. **Material y Métodos:** Estudio observacional, prospectivo y longitudinal, que incluyó 50 procedimientos consecutivos de CIR y URSF realizados entre enero y diciembre de 2024 en un hospital público venezolano. Se incluyeron pacientes adultos con litiasis renal o ureteral proximal confirmada por urotomografía. Las intervenciones fueron realizadas por un residente en formación, bajo supervisión directa. Se empleó técnica estandarizada libre de fluoroscopia, guiada exclusivamente por visión endoscópica. Se evaluaron variables clínicas, quirúrgicas y evolutivas. **Resultados:** La edad promedio fue de 52,1 años. La tasa global de resolución completa de litiasis fue del 84% tras una única intervención. El tiempo quirúrgico medio fue de 57,7 minutos. La curva de aprendizaje mostró una disminución progresiva del tiempo operatorio ($r = -0,586$; $p < 0,00001$). El tamaño del cálculo y el tipo de procedimiento fueron factores predictivos independientes del tiempo quirúrgico. Se observaron complicaciones intraoperatorias en 4 casos (8%) y postoperatorias en 6 casos (12%), siendo la más frecuente la infección urinaria con fiebre. La técnica se demostró segura, eficaz y viable en un contexto sin acceso a fluoroscopia. **Conclusión:** CIR y URSF sin fluoroscopia constituyen una alternativa válida en escenarios con recursos limitados, sin comprometer los resultados clínicos ni la seguridad del paciente.

ABSTRACT

Keywords:

Flexible ureteroscopy, retrograde intrarenal surgery, fluoroscopy, urinary stones, learning curve, endourology

Objective: To evaluate the safety and efficacy of fluoroscopy-free retrograde intrarenal surgery (RIRS) and flexible ureteroscopic lithotripsy (fURSL) in patients with renal or proximal ureteral stones, and to document the operator's learning curve. **Materials and Methods:** A prospective, observational, longitudinal study was conducted including 50 consecutive RIRS and fURSL procedures performed between January and December 2024 at a public hospital in Venezuela. Adult patients with renal or proximal ureteral stones confirmed by non-contrast computed tomography were included. Procedures were performed by a third-year urology resident under expert supervision, using a standardized fluoroscopy-free technique guided solely by endoscopic vision. Clinical, surgical, and postoperative variables were analyzed. **Results:** Mean patient age was 52.1 years. The overall stone-free rate after a single procedure was 84%. Mean operative time was 57.7 minutes. The learning curve analysis revealed a significant progressive reduction in surgical time ($r = -0.586$; $p < 0.00001$). Stone size and procedure type were independent predictors of operative duration. Intraoperative complications occurred in 4 cases (8%), and postoperative complications in 6 cases (12%), the most frequent being febrile urinary tract infection. The fluoroscopy-free approach proved to be safe, effective, and feasible in this resource-limited setting. **Conclusion:** RIRS and fURSL without fluoroscopy represent a valid alternative in hospitals with limited access to radiologic imaging, without compromising patient outcomes or procedural safety.

Trabajo de investigación presenta para optar a la incorporación como especialista
en Urología en la Sociedad Venezolana de Urología

ORCID:¹ [0000-0001-5755-5996](https://orcid.org/0000-0001-5755-5996)

INTRODUCCIÓN

La ureterolitotricia endoscópica retrógrada flexible (URSF) y la cirugía intrarrenal retrógrada (CIR) se han consolidado como los procedimientos de elección en el tratamiento de la litiasis ureteral proximal y renal menor o igual a 2 cm, gracias a su carácter mínimamente invasivo, elevada eficacia clínica y baja morbilidad en comparación con técnicas abiertas o percutáneas tradicionales ^(1,2). El desarrollo de ureteroscopios flexibles de alta definición, el avance de los láseres de Holmium:YAG y Thulium, así como la disponibilidad de instrumentos auxiliares como camisas de acceso ureteral y cestas de nitinol, han permitido ampliar las indicaciones y mejorar los desenlaces quirúrgicos ^(3,4).

Sin embargo, la ejecución segura y eficaz de estas técnicas depende en gran medida de una curva de aprendizaje prolongada, donde la experiencia acumulada del cirujano, la familiaridad con la anatomía del tracto urinario superior y la correcta manipulación de los instrumentos son factores determinantes para alcanzar resultados óptimos ⁽⁵⁾. En la práctica convencional, la fluoroscopia ha sido ampliamente utilizada como herramienta de guía intraoperatoria para la colocación de guías, camisas de acceso y catéter doble J, así como para la localización intraoperatoria de cálculos urinarios. No obstante, su uso implica exposición a radiación ionizante tanto para el paciente como para el equipo quirúrgico, lo que ha generado creciente preocupación por los riesgos ocupacionales a largo plazo, especialmente en entornos de alto volumen quirúrgico ^(6,7).

En países como Venezuela, donde la infraestructura tecnológica de muchos hospitales públicos es limitada y el acceso a fluoroscopia no siempre está garantizado,

se hace necesario el desarrollo de variantes técnicas que prescindan del uso de radiación intraoperatoria, sin comprometer la eficacia del procedimiento. La técnica sin fluoroscopia, basada exclusivamente en visión endoscópica directa y referencias anatómicas internas, ha emergido como una estrategia adaptativa viable en este contexto. Diversos estudios internacionales han demostrado que esta variante puede realizarse de forma segura y eficaz, incluso en manos de cirujanos en formación, siempre que exista una adecuada supervisión y selección del caso clínico ^(8,9).

Un estudio prospectivo realizado por Güner *et al.* en Turquía comparó CIR con y sin fluoroscopia en 105 pacientes, demostrando que no existen diferencias significativas en tiempo quirúrgico, tasa libre de litiasis ni en complicaciones postoperatorias entre ambos grupos ⁽¹⁰⁾. De igual forma, Mahmood *et al.* en un ensayo publicado en Asian Journal of Urology evaluaron 135 casos de CIR sin fluoroscopia, alcanzando una tasa libre de litiasis del 90,3% y una baja incidencia de complicaciones, con resultados equiparables a la técnica convencional ⁽¹¹⁾. Por su parte, Aykac *et al.* evidenciaron que la colocación de la camisa de acceso ureteral sin fluoroscopia puede realizarse con igual tasa de éxito y sin incremento en las complicaciones ⁽¹²⁾. Más recientemente, Alma *et al.* publicaron en Urology Journal una cohorte de 190 pacientes con CIR, encontrando que los resultados clínicos y postoperatorios fueron equivalentes en los grupos con y sin fluoroscopia ⁽¹³⁾. Finalmente, el trabajo multicéntrico latinoamericano de Alvidrez González *et al.* demostró, en una muestra de 304 pacientes, que la técnica sin fluoroscopia ofreció incluso una mayor tasa libre de litiasis (84,5%) y menor tasa de complicaciones intraoperatorias en comparación con la técnica convencional ⁽¹⁴⁾.

También es importante mencionar que tradicionalmente, la cirugía intrarrenal retrógrada (CIR) ha sido recomendada para el tratamiento de litiasis renales de hasta 20 mm de diámetro, siendo la nefrolitotomía percutánea (NLP) la opción preferida para cálculos de mayor tamaño, debido a su elevada tasa de éxito en estos casos complejos ⁽¹⁾. Sin embargo, avances tecnológicos recientes como los láseres de Holmium de alta potencia, la miniaturización de los ureteroscopios digitales flexibles y la mejora en los instrumentos de fragmentación y extracción han permitido reconsiderar y ampliar las indicaciones de la CIR en casos seleccionados con litiasis “mayores de 20 mm” ⁽¹⁵⁾.

Diversos estudios han respaldado esta tendencia. Danilovic *et al.* realizaron un estudio prospectivo para evaluar predictores tomográficos del estado libre de litiasis posterior a CIR en 151 pacientes, encontrando que el tamaño del cálculo no fue un factor limitante absoluto, siempre que se mantuviera una adecuada planificación quirúrgica, evidenciando tasas de éxito comparables incluso en litiasis de mayor tamaño ⁽¹⁶⁾. Por su parte, Tamhankar *et al.* publicaron una serie clínica en la que se trataron litiasis renales mayores de 2 cm con CIR, obteniendo tasas “stone-free” superiores al 80%, aunque reconociendo la posibilidad de requerir múltiples sesiones en algunos casos ⁽¹⁷⁾. Finalmente, Berardinelli *et al.* analizaron los resultados de CIR en pacientes con litiasis de gran tamaño, incluyendo aquellos con anatomía renal compleja, y concluyeron que, con una selección cuidadosa de los casos, es posible alcanzar resultados clínicos satisfactorios, incluso frente a indicaciones tradicionalmente reservadas para NLP ⁽¹⁸⁾.

Estos hallazgos y muchos otros trabajos reportados en la literatura internacional, han contribuido a una visión más flexible de las indicaciones terapéuticas en el manejo de la litiasis renal, permitiendo que la CIR sea considerada una opción válida más allá del umbral clásico de 20 mm, siempre que se cuente con recursos adecuados, experiencia quirúrgica progresiva y una correcta evaluación preoperatoria.

En este contexto, el presente estudio se propone evaluar la seguridad y eficacia de la CIR y URSF sin fluoroscopia en un hospital público venezolano, documentando además la curva de aprendizaje de un cirujano en formación. Este enfoque permitirá generar evidencia local útil para la validación de técnicas quirúrgicas adaptadas a escenarios de recursos limitados, contribuyendo al fortalecimiento de los programas de formación en urología y a la optimización de la práctica clínica en entornos similares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población: Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal y no experimental, desarrollado en el Servicio de Urología del Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela. Se incluyeron 50 procedimientos consecutivos de cirugía intrarrenal retrógrada (CIR) o ureterolitotricia endoscópica retrógrada flexible (URSF), realizados desde enero 2024 hasta diciembre 2024, en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de litiasis renal, ureteral proximal o ambas, mediante urotomografía computarizada (Uro-TC) con una antigüedad no mayor a seis meses.

Las cirugías fueron ejecutadas por un médico residente de tercer año sin experiencia previa en ureterorenoscopia flexible, siempre bajo la supervisión directa de un urólogo experto.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años
- Litiasis renal, ureteral proximal o ambas (no se estableció límite en el tamaño de las litiasis, se explicó al paciente que, en caso de litiasis mayores de 20 mm, podrían requerir más de una intervención para resolución completa).
- Litos únicos o múltiples (se explicó al paciente que, en caso de litiasis múltiples, podrían requerir más de una intervención para resolución completa).
- Estudios preoperatorios completos y evaluación preanestésica sin contraindicación.
- Urocultivo preoperatorio negativo.
- Sin alteraciones anatómicas urinarias.

Criterios de exclusión:

- Infecciones urinarias activas.
- Malformaciones urológicas documentadas.
- Embarazo.
- Monorrenos.
- Coagulopatías no corregidas.
- Antecedentes de estenosis ureteral significativa.
- Sospecha o confirmación de patología oncológica urotelial.

Aspectos preoperatorios: Todos los pacientes fueron sometidos a colocación de catéter doble J de 6 Fr (pre-stent) entre 10 y 14 días antes de la intervención con el fin de realizar dilatación ureteral pasiva preoperatoria y facilitar la colocación de la camisa de acceso ureteral durante la intervención. Se exigió urocultivo negativo previo a la programación quirúrgica. En caso de infección, se indicó tratamiento antibiótico y nueva evaluación microbiológica. En los casos de urolitiasis bilateral, se planificó resolución quirúrgica de forma unilateral por intervención, permitiendo así evaluar de manera independiente cada procedimiento.

Descripción de la técnica quirúrgica paso a paso:

1. Anestesia general.
2. Posición de litotomía, medidas de asepsia y antisepsia, colocación de campos estériles.
3. Uretro-cistoscopia para acceso inicial y colocación de primera guía hidrofílica de nitinol a través del catéter doble J previamente colocado.
4. Retiro de catéter doble J previamente insertado, manteniendo la guía hidrofílica de nitinol.
5. Ureteroscopia semirrígida 8 Fr para visualización del uréter hasta la unión ureteropélica, descartando estenosis ureteral y para confirmación de la posición de la guía hidrofílica *in situ*.
6. Colocación de una segunda guía hidrofílica bajo visión directa con el ureteroscopio.
7. Retiro del ureteroscopio semirrígido, midiendo la longitud insertada hasta

- la unión pieloureteral (referencia de distancia para camisa de acceso ureteral).
8. Selección de guía de seguridad y avance de camisa de acceso ureteral (35 cm en mujeres, 45 cm en hombres) a través de la segunda guía hasta la longitud previamente medida.
 9. Introducción del ureterorenoscopio flexible de 7.5 Fr a través de la camisa.
 10. Exploración uretero-pielo-caliceal y localización del(los) lito(s).
 11. Litotricia con láser Holmium-YAG (fibra de 200 micras), con potencia máxima de 12W para cálculos ureterales y 24W para litiasis renal.
 12. Pulverización completa (dusting) hasta eliminación visual del cálculo o hasta alcanzar los 90 minutos de tiempo operatorio.
 13. Verificación endoscópica de sistema colector para confirmar condición libre de litiasis.
 14. Retiro del ureteroscopio y camisa con conservación de la guía de seguridad.
 15. Colocación de catéter doble J (6 Fr) bajo visión directa con cistoscopia rígida
 16. Colocación de sonda vesical, culminación del procedimiento y traslado a recuperación.

Cuidados postoperatorios y seguimiento: Se realizó Rx KUB en el postoperatorio inmediato para verificar la correcta colocación del catéter doble J. Los pacientes fueron hospitalizados durante al menos 24 horas para monitoreo postoperatorio. La sonda vesical

se retiró al día siguiente. Al alta, se indicó antibiótico oral, tamsulosina y analgesia. El catéter doble J fue retirado entre 14 y 21 días postoperatorios. La evaluación imagenológica (Uro-TC) se realizó tras el retiro del *stent* para determinar la tasa libre de litiasis.

Variables analizadas: Se recolectaron datos de: edad, sexo, diagnóstico, lado intervenido, localización y tamaño del cálculo, tipo de intervención realizada, tiempo operatorio, complicaciones intra o postoperatorias, tiempo de hospitalización, tasa libre de litiasis, necesidad de reintervención y progresión de la curva de aprendizaje del operador.

Análisis estadístico: Se usó SPSS® v25.0 para análisis descriptivo (medias, desviación estándar, frecuencias) e inferencial.

Para evaluar la progresión técnica de la curva de aprendizaje del operador a lo largo del estudio, se realizó un análisis de curva de aprendizaje basado en el tiempo quirúrgico de cada procedimiento. Se graficaron los 50 casos en orden cronológico, representando en el eje vertical la duración del acto quirúrgico (en minutos) y en el eje horizontal el número de caso secuencial. Se aplicaron dos métodos complementarios:

1. Regresión lineal simple para identificar la existencia de una tendencia estadísticamente significativa a la disminución del tiempo quirúrgico, con análisis de correlación mediante el coeficiente de Spearman, considerando un nivel de significancia de $p < 0,05$.
2. Media móvil suavizado (ventana de 5 casos) para representar gráficamente la evolución real del tiempo quirúrgico, permitiendo detectar fases de estabilización, mejoras o retrocesos temporales en la ejecución técnica.

Ambos enfoques se implementaron utilizando herramientas estadísticas del software Python® (librerías NumPy, Pandas, Matplotlib y SciPy), y los resultados se incorporaron en la sección de Resultados para una interpretación completa del rendimiento quirúrgico progresivo.

Todos los análisis fueron realizados con un nivel de confianza del 95%, considerando valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas

La muestra incluyó 50 pacientes con una edad promedio de 52,1 años (DE $\pm 14,4$), rango de 25 a 83 años. La mediana fue de 53,5 años, con un rango intercuartílico de 44,3 a 61,8 años. Predominaron las mujeres (n=28; 56%) sobre los hombres (n=22; 44%). En cuanto a la lateralidad, 27 procedimientos (54%) se realizaron en el lado derecho y 23 (46%) en el izquierdo.

Respecto al diagnóstico preoperatorio, 41 pacientes (82%) presentaban litiasis renal exclusiva, 5 pacientes (10%) litiasis ureteral proximal, y 4 pacientes (8%) litiasis combinada renal y ureteral proximal.

Preparación preoperatoria y modalidad quirúrgica

La mayoría de las intervenciones fueron programadas (n=48; 96%), mientras que 2 (4%) se realizaron en contexto de emergencia. En 48 pacientes (96%) se colocó un catéter doble J (pre-stent) de forma electiva entre 10 y 14 días antes de la cirugía, conforme

al protocolo institucional. Los dos pacientes restantes (4%), intervenidos de urgencia, no recibieron pre-stent. Asimismo, se documentó la realización de urocultivo preoperatorio con resultado negativo en 48 casos (96%); en los dos restantes, no se efectuó debido a la urgencia del procedimiento.

Características de las litiasis

El tamaño de las litiasis osciló entre 8 y 45 mm, con una media de 19,6 mm (DE $\pm 8,2$) y una mediana de 18,5 mm. El rango intercuartílico fue de 15 a 20 mm, indicando una mayor frecuencia de litiasis pequeñas a medianas.

En cuanto al número, 33 pacientes (66%) presentaban una única litiasis, mientras que 17 (34%) tenían litiasis múltiples.

Procedimientos quirúrgicos y tiempos operatorios

El tiempo quirúrgico total varió entre 33 y 90 minutos, con una media de 57,7 minutos (DE $\pm 17,2$) y una mediana de 55 minutos. El rango intercuartílico fue de 45 a 70 minutos, reflejando una ejecución quirúrgica eficiente acorde con los estándares de procedimientos endourológicos mínimamente invasivos.

En relación al tipo de procedimiento, 42 pacientes (84%) fueron sometidos a cirugía intrarrenal retrógrada (CIR), 5 pacientes (10%) a una combinación de CIR y ureterolitotricia retrógrada flexible (URSF), y 3 (6%) exclusivamente a URSF.

Se utilizó camisa de acceso ureteral en 48 casos (96%); en los 2 restantes (4%) no se empleó este dispositivo.

Fragmentación y complicaciones intraoperatorias

Se logró una fragmentación completa de la litiasis durante la intervención en 42 pacientes (84%). En los 8 casos restantes (16%), no se alcanzó la fragmentación total, requirieron seguimiento con posibilidad de nueva intervención.

Cuatro pacientes (8%) presentaron complicaciones intraoperatorias: hematuria en 3 casos (75% de las complicaciones) y perforación ureteral en 1 caso (25%). En los 46 procedimientos restantes (92%), no se reportaron eventos adversos.

Manejo postoperatorio y complicaciones

En todos los casos (100%) se colocó un catéter ureteral doble J al finalizar la intervención, como parte del protocolo establecido, para facilitar el drenaje urinario postoperatorio y prevenir complicaciones asociadas al edema ureteral o manipulación endoscópica.

Se registraron complicaciones postoperatorias en 6 pacientes (12%), todas correspondientes a infecciones del tracto urinario acompañadas de fiebre. Los 44 pacientes restantes (88%) no presentaron eventos adversos durante el postoperatorio.

Estancia hospitalaria

El tiempo de hospitalización postoperatoria varió entre 1 y 4 días, con una media de 1,37 días (DE $\pm 0,83$) y una mediana de 1 día. El primer y tercer cuartil coincidieron en 1 día, indicando que el 75% de los pacientes fueron dados de alta al día siguiente de la intervención.

Tasa de resolución completa de litiasis (“stone-free”)

Tras una única cirugía, 42 pacientes (84%) lograron la condición libre de litiasis (“stone-free”), sin requerir procedimientos adicionales. Los 8 pacientes restantes (16%) necesitaron una reintervención endourológica para alcanzar la resolución completa, evidenciando una alta tasa de eficacia inicial del procedimiento.

Análisis de la curva de aprendizaje

Se evaluó la curva de aprendizaje del operador mediante el análisis del tiempo quirúrgico en los 50 procedimientos consecutivos. Al graficar la duración de cada intervención según el número secuencial de caso, se observó una tendencia decreciente en los tiempos operatorios, sugiriendo una mejora progresiva en la eficiencia técnica. El análisis de correlación lineal mostró una asociación negativa significativa entre el número de caso y el tiempo quirúrgico ($r = -0,586$; $p < 0,00001$). La correlación de Spearman también fue significativa ($\rho = -0,600$; $p < 0,00001$), reafirmando una relación monótona inversa.

La Figura 1 presenta un diagrama de dispersión con ajuste por regresión lineal, ilustrando esta tendencia decreciente. La Figura 2 muestra una curva suavizada mediante media móvil, identificando tres fases en el proceso formativo: adaptación (casos 1–15), estabilización técnica (casos 16–35) y consolidación (casos 36–50), con tiempos quirúrgicos predominantemente por debajo de los 50 minutos en la fase final.

Relación entre tamaño de litiasis y tiempo quirúrgico

Se exploró la relación entre el tamaño de la litiasis y el tiempo quirúrgico. El análisis de

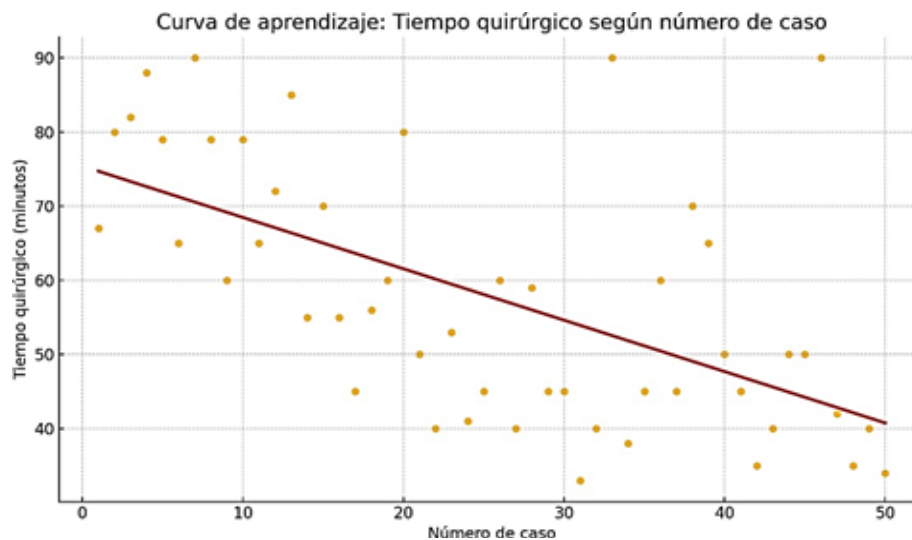


Figura 1. Diagrama de dispersión con línea de regresión lineal

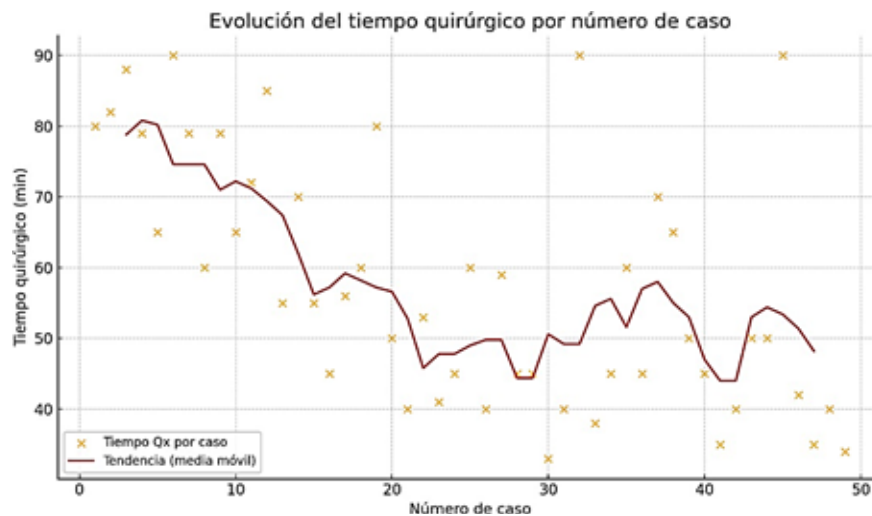


Figura 2. Diagrama de dispersión con línea de media móvil (suavizado)

correlación de Pearson reveló una asociación positiva moderada y significativa ($r = 0,517$; $p < 0,001$), indicando que los cálculos de mayor tamaño tendieron a requerir tiempos operatorios más prolongados. El coeficiente de Spearman también fue significativo ($\rho = 0,383$; $p = 0,006$), confirmando esta relación.

La Figura 3 muestra un gráfico de dispersión con una línea de regresión lineal, ilustrando visualmente esta asociación.

Evolución de la tasa “stone-free”

Se evaluó la evolución secuencial de la tasa de resolución completa de litiasis en los 50 procedimientos. La Figura 4 muestra la tasa “stone-free” acumulada según el número de caso, permaneciendo relativamente estable y alta desde las fases iniciales. La correlación de Spearman entre el número de caso y la obtención del estado “stone-free” no fue significativa ($\rho = -0,015$; $p = 0,917$),

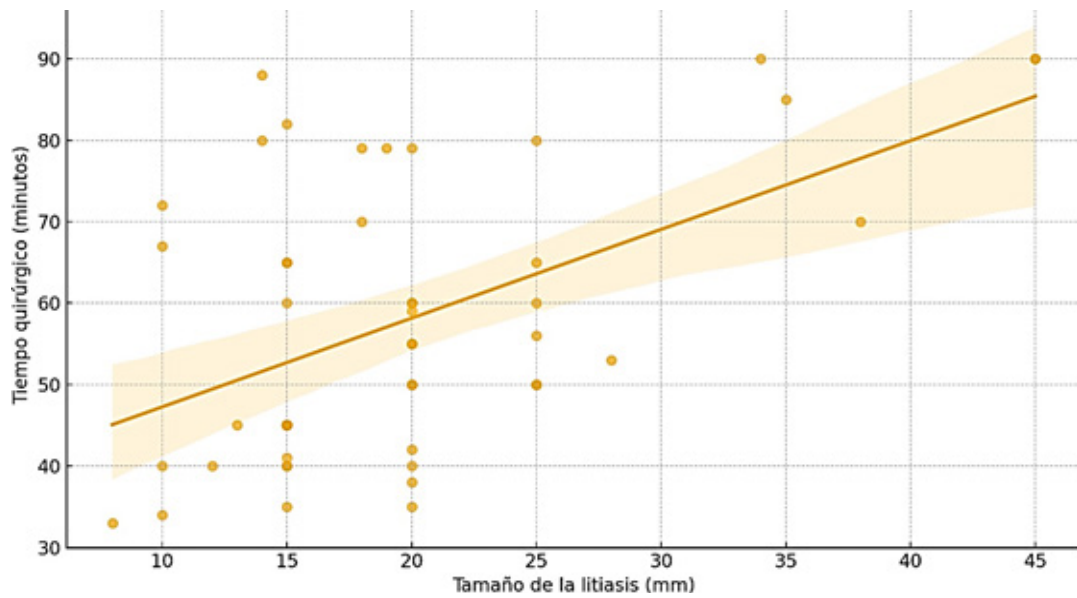


Figura 3. Relación entre tamaño de litiasis y tiempo quirúrgico

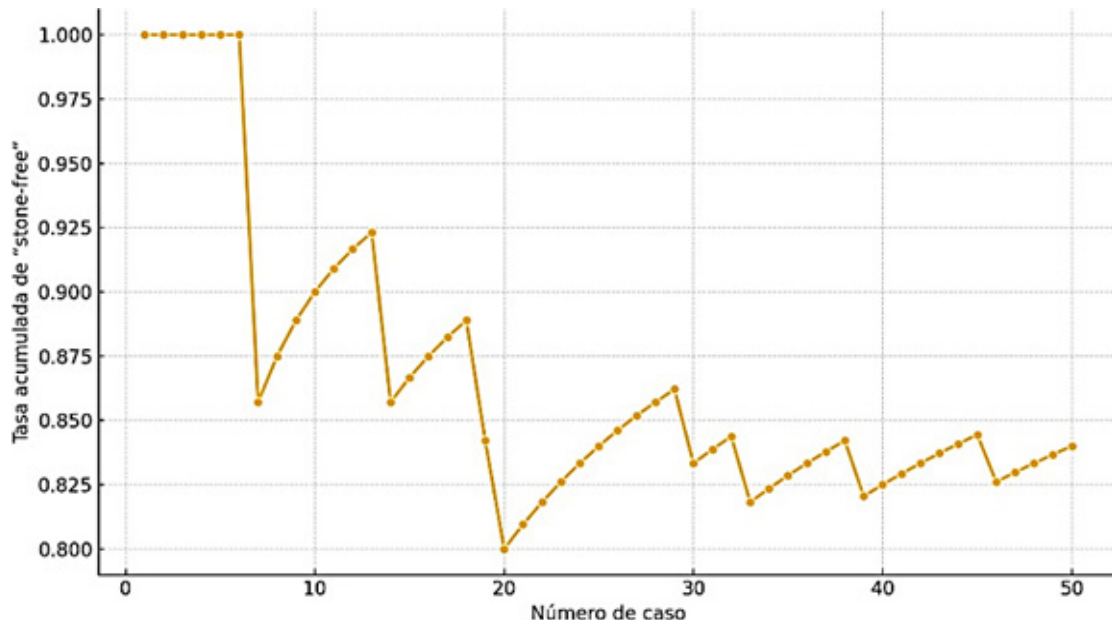


Figura 4. Evolución de la tasa libre de litiasis (stone free) por número de caso

sugiriendo que la eficacia del procedimiento no dependió directamente de la experiencia del operador.

Análisis multivariado de factores asociados al tiempo quirúrgico y al estado "stone-free"

También se realizó un análisis multivariado con el objetivo de identificar los factores

clínicos asociados de forma independiente con dos variables críticas: el tiempo quirúrgico total y la tasa libre de litiasis ("stone-free").

En primer lugar, se construyó un modelo de regresión lineal múltiple considerando el tiempo quirúrgico como variable dependiente. El modelo arrojó un coeficiente de determinación $R^2 = 0,519$, lo cual indica que aproximadamente el 52% de la variabilidad en

la duración de las cirugías puede explicarse por las variables incluidas: tamaño de la litiasis, número de litiasis (única vs. múltiple) y tipo de cirugía (CIR vs. combinada). Entre los predictores evaluados, el tamaño del cálculo ($p = 0,00018$) y la realización de una cirugía combinada ($p = 0,00037$) se identificaron como factores significativamente asociados con un incremento en el tiempo quirúrgico.

Adicionalmente, se construyó un modelo de regresión logística binaria para explorar los factores asociados con la obtención del estado “stone-free” tras una única intervención. En este modelo, el tamaño de la litiasis fue la única variable con significancia estadística ($p = 0,042$), mostrando una asociación inversa con el éxito terapéutico: a mayor tamaño del cálculo, menor probabilidad de alcanzar una fragmentación completa en un solo procedimiento (coeficiente $\beta = -0,135$). Ni el número de litiasis ni el tipo de cirugía demostraron influencia significativa en este desenlace.

Estos hallazgos sugieren que, dentro del conjunto de variables analizadas, el tamaño del cálculo es un factor determinante tanto en la duración quirúrgica como en la probabilidad de éxito inicial, mientras que la combinación de CIR con URSF también impacta significativamente en los tiempos operatorios.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta serie respaldan la validez clínica y técnica de la ureterolitotricia retrógrada flexible (URSF) y la cirugía intrarrenal retrógrada (CIR) realizadas sin fluoroscopia, como opciones seguras y eficaces para el tratamiento de litiasis ureterales proximales y renales. A pesar de la ausencia de guía radiológica, se alcanzaron tasas de éxito quirúrgico y de resolución

completa comparables con las reportadas en la literatura internacional utilizando fluoroscopia, lo cual confirma que el soporte visual endoscópico puede ser suficiente cuando se emplean referencias anatómicas precisas y una técnica estandarizada ^(19,20).

La tasa de resolución completa (“stone-free”) tras una sola intervención fue del 84,0%, resultado similar al de estudios multicéntricos previos realizados con fluoroscopia convencional (21). Este hallazgo es coherente con reportes como el de Bosio *et al.*, quienes documentaron una tasa libre de litiasis del 82,5% en CIR estándar ⁽²²⁾. Asimismo, en un metaanálisis reciente, Wilhelm *et al.* concluyeron que la eficacia de la CIR no difiere significativamente entre procedimientos realizados con y sin fluoroscopia ⁽²³⁾. Lo anterior respalda la aplicabilidad de esta técnica en escenarios de recursos limitados, siempre que se garantice una adecuada selección del paciente y supervisión por parte de un cirujano experto.

El análisis detallado de la curva de aprendizaje evidenció una reducción progresiva y significativa en el tiempo quirúrgico conforme se acumuló experiencia, sin comprometer la tasa “stone-free” ni incrementar el número de complicaciones. Este comportamiento refleja una adquisición segura y progresiva de habilidades, y coincide con estudios como el de Atis *et al.*, quienes reportaron una estabilización de los tiempos operatorios después de los primeros 20 a 30 casos en ureteroscopia flexible ⁽⁶⁾. En el presente estudio, se observó que dicha estabilización técnica ocurrió a partir del caso número 35, punto en el cual la mayoría de los tiempos quirúrgicos se mantuvieron por debajo de los 50 minutos, con una variabilidad mínima. La media de tiempo quirúrgico final de 57,7 minutos se encuentra dentro de los márgenes aceptables para procedimientos

endourológicos complejos y es un indicador indirecto de eficiencia técnica.

Un hallazgo importante del presente estudio es que el éxito de la fragmentación completa dependió en mayor medida del tamaño de la litiasis y de la presencia de litiasis múltiples, más que del uso o no de fluoroscopia. Esto se traduce en una curva de eficacia clínica relativamente estable a lo largo de los procedimientos, lo cual también ha sido reportado por Danilovic *et al.*, quienes demostraron que el tamaño del cálculo es uno de los principales factores predictivos del éxito postoperatorio, incluso por encima de la experiencia del operador ⁽²⁵⁾. En los casos con litiasis grandes o múltiples, se había anticipado la posibilidad de reintervención durante el consentimiento preoperatorio, lo cual permite contextualizar de manera ética y clínica los procedimientos no resolutivos en un solo tiempo.

Respecto a las complicaciones intraoperatorias, se reportó un único caso de perforación ureteral (2,0%), lo que representa una baja incidencia, incluso inferior a lo reportado en series con uso de fluoroscopia ⁽²⁶⁾. Este caso en particular correspondió a un paciente con litiasis ureteral impactada de larga data, con más de un año de evolución. El cálculo estaba epitelizado y adherido al uréter proximal, generando inflamación y edema severo de la mucosa. La perforación ocurrió durante la litotricia con láser Holmium, en contexto de manipulación sobre tejido inflamado, y fue clasificada como lesión PULS grado 3. Es importante destacar que la lesión no estuvo relacionada con la colocación de la camisa de acceso ureteral ni con la ausencia de fluoroscopia, sino con el contacto directo de la energía láser sobre una mucosa frágil y comprometida. Este tipo de complicación ha sido descrita previamente en contextos similares, especialmente en presencia de cálculos impactados ⁽²⁷⁾.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, la única entidad observada fue la infección del tracto urinario con fiebre en 6 pacientes (12,0%), sin casos de sepsis ni requerimientos de cuidados intensivos. Todas las infecciones fueron manejadas satisfactoriamente con antibioticoterapia y prolongación de la estancia hospitalaria, lo que coincide con la literatura en cuanto a la incidencia y manejo conservador de esta complicación ⁽²⁸⁾.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentran el tamaño muestral limitado, la naturaleza unicéntrica del diseño y la ausencia de un grupo comparativo con fluoroscopia, lo cual restringe el poder de generalización. Asimismo, aunque la evaluación de la curva de aprendizaje y los resultados clínicos se realizaron de forma estructurada, no se incluyó una validación externa ni análisis de costos, aspectos que podrían ser explorados en investigaciones futuras.

No obstante, este trabajo ofrece evidencia valiosa sobre la factibilidad y eficacia de implementar CIR y URSF sin fluoroscopia en un hospital público de un país en vías de desarrollo, aportando datos locales que respaldan el uso racional de tecnologías adaptadas al contexto. Además, demuestra que la enseñanza y el aprendizaje quirúrgico pueden mantenerse dentro de parámetros seguros aún en ausencia de herramientas radiológicas convencionales, siempre que se respete una metodología adecuada y supervisión continua.

Desde el punto de vista clínico, los resultados aquí obtenidos pueden contribuir a estimular la adopción de estrategias quirúrgicas libres de fluoroscopia, especialmente en centros donde el acceso a intensificadores de imagen está restringido. Futuras investigaciones deberán enfocarse

en estudios multicéntricos, comparativos y con mayor seguimiento postoperatorio, con el fin de consolidar esta técnica como una alternativa segura, reproducible y sustentable en la práctica urológica contemporánea.

CONCLUSIONES

La cirugía intrarrenal retrógrada y la ureterolitotricia flexible sin fluoroscopia demostraron ser técnicas eficaces, seguras y reproducibles, incluso en manos de un operador en formación. La alta tasa de resolución completa y la baja incidencia de complicaciones respaldan su viabilidad como alternativa válida en el manejo de la litiasis ureteral proximal y renal.

RECOMENDACIONES

Se recomienda considerar la técnica libre de fluoroscopia como una alternativa válida en entornos con recursos limitados, así como en contextos donde se busca reducir la exposición a radiación ionizante, especialmente en centros con alto volumen de pacientes. Esta modalidad podría ser adoptada dentro de programas de formación quirúrgica supervisada, siempre que se asegure una adecuada selección de los casos y condiciones óptimas de seguridad intraoperatoria. Se sugiere además el desarrollo de estudios multicéntricos, con mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo, para consolidar su aplicabilidad generalizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Türk C, *et al.* EAU Guidelines on Urolithiasis. Ed. 2025. [Internet]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
2. Assimos D, *et al.* Surgical Management of Stones: AUA Guideline. *J Urol.* 2016;196(4):1153-60.
3. Grasso M, Bagley D. A new generation of flexible ureteropyeloscopes. *Urology.* 1998;52(4):582-6.
4. Kronenberg P, Somani BK. Advances in lasers for the treatment of stones – a systematic review. *Curr Urol Rep.* 2018;19(6):45.
5. Frontczak-Baniewicz M, *et al.* The learning curve of flexible ureterorenoscopy: A multicenter study. *J Endourol.* 2021;35(5):651-7.
6. Elkoushy MA, *et al.* Occupational hazards in urology. *Curr Urol Rep.* 2018;19(3):16.
7. Wong CS, *et al.* The risk of radiation-induced malignancy from CT scans and fluoroscopy. *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(4):371-6.
8. Laranjo S, *et al.* Ureteroscopy without fluoroscopy: A safe and effective approach. *World J Urol.* 2019;37(9):1863-9.
9. Erdal S, *et al.* Learning curve of retrograde intrarenal surgery without fluoroscopy and ureteral access sheath. *Am J Clin Exp Urol.* 2021;9(3):265-73.
10. Güner E, *et al.* Is fluoroscopy necessary in retrograde intrarenal surgery? *Actas Urol Esp.* 2019;43(9):478-4.
11. Mahmood SN, *et al.* Fluoroless retrograde intrarenal surgery for renal stones. *Asian J Urol.* 2020;7(1):60-4.
12. Aykac A, *et al.* Is fluoroscopy mandatory during ureteral access sheath placement in RIRS? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(4):400-4.
13. Alma E, *et al.* Comparative evaluation of CIR with and without fluoroscopy. *Urol J.* 2021;18(2):142-7.
14. Alvidrez González L, *et al.* CIR sin fluoroscopia: seguridad y eficacia. *Rev Mex Urol.* 2022;82(3):123-30.
15. Traxer O, Keller EX. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium:YAG laser. *World J Urol.* 2020;38(8):1883-94. doi:10.1007/s00345-019-02928-4
16. Danilovic A, Cavalanti A, Rocha BA, Traxer O, Torricelli FCM, Marchini GS, *et al.* Size is not everything that matters: Preoperative CT predictors of stone-free status after flexible ureteroscopy. *Urolithiasis.* 2018;46(6):529-34. doi:10.1007/s00240-018-1081-6
17. Tamhankar AS, Kapoor R, Singh K, Sureka SK, Mandhani A. Outcomes of retrograde intrarenal surgery for renal stones more than 2 cm in diameter. *Indian J Urol.* 2020;36(1):37-41. doi:10.4103/iju.IJU_321_18
18. Berardinelli F, De Francesco P, Marchioni M, Cindolo L, Primiceri G, Celia A, *et al.* Retrograde intrarenal surgery for renal stones in complex anatomical settings: outcomes and predictive factors.

- Urolithiasis. 2020;48(2):167–72. doi:10.1007/s00240-019-01137-2
19. Lee JW, *et al.* Feasibility of retrograde intrarenal surgery without fluoroscopy. *J Endourol.* 2017;31(3):237-41. doi:10.1089/end.2016.0716
 20. Bhanot R, *et al.* Ureteroscopy without fluoroscopy: outcomes and safety. *Urol Ann.* 2020;12(3):239-44. doi:10.4103/UA.UA_10_20
 21. Skolarikos A, *et al.* Metaanalysis of retrograde intrarenal surgery vs percutaneous nephrolithotomy for renal stones. *Eur Urol.* 2021;80(3):298–307. doi:10.1016/j.eururo.2021.03.021
 22. Bosio A, Alessandria E, Agosti S, *et al.* Flexible ureteroscopy: efficacy and safety in daily clinical practice. *Urolithiasis.* 2020;48(2):157-66. doi:10.1007/s00240-019-01130-9.
 23. Wilhelm K, Hein S, Schuessler F, *et al.* Radiation-free ureteroscopy: A systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2022;208(4):723–30. doi:10.1097/JU.0000000000002767.
 24. Atis G, *et al.* Learning curve and complications of flexible ureteroscopy for kidney stones: a prospective analysis. *Urol Res.* 2021;49(2):107–13. doi:10.1007/s00240-020-01205-1.
 25. Danilovic A, *et al.* Size is not everything that matters: predictors of *stone-free* status after flexible ureteroscopy. *Urolithiasis.* 2018;46(6):529–34. doi:10.1007/s00240-018-1081-6
 26. Ferakis N, Stavropoulos M. Complications of ureteroscopy: prevention and management. *Curr Opin Urol.* 2020;30(2):106–11. doi:10.1097/MOU.0000000000000695.
 27. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
 28. Sabnis RB, *et al.* Current role of RIRS in management of nephrolithiasis. *Indian J Urol.* 2021;37(3):198–207. doi:10.4103/iju.IJU_1_21.

POTENCIALIDAD DIAGNÓSTICA DEL VI-RADS EN LA DIFERENCIACIÓN DEL CÁNCER VESICAL MÚSCULO-INVASOR

Diagnostic Potential of VI-RADS in Differentiating Muscle-Invasive Bladder Cancer

Wolmar Granado^{*1}, Venezia Rodríguez Padilla^{**2}, Nathaly Cabello Colón^{**},
Víctor De Abreu Velásquez^{**}, Randick León^{**}, Carlos Guedez Copeland^{**},
Erick Moreira Del Pino^{**}, Simón Paz^{**}, Ana Aguilar^{**}, Erick Moreira Castro^{**}, María Savino^{***}

Recibido: 13/05/26 Aprobado: 10/06/26

RESUMEN

Palabras clave:

VI-RADS,
diagnóstico,
Infiltración del
músculo detrusor,
cáncer de vejiga

El uso del sistema VI-RADS en el cáncer de vejiga ha emergido como una herramienta de gran importancia para los urólogos, pues estandariza la evaluación de los tumores vesicales, mejorando la precisión diagnóstica y optimizando la toma de decisiones. **Objetivo general:** Evaluar la potencialidad diagnóstica del VI-RADS mediante resonancias multiparamétricas de vejiga en la diferenciación del cáncer vesical músculo invasor (CVMI) posterior a la realización de la RTUV. **Metodología:** El presente estudio es de tipo observacional analítico y de alcance correlacional, con un diseño transversal y prospectivo. La muestra fue de tipo no probabilística deliberada y de voluntarios, estuvo conformada por 16 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos. La recolección de la información se hizo mediante la técnica de la observación directa participante y el interrogatorio. Como instrumento se utilizó una ficha de registros. Los resultados se presentaron en distribuciones de frecuencias y tablas de contingencia. **Resultados:** Predominaron aquellos pacientes con VI-RADS 2 (81,25%); un 81,25% de las muestras no eran músculo invasoras. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el VI-RADS y la Infiltración del músculo detrusor ($P=0,0003$; V de Cramer= $0,71$). Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa el resultado VI-RAD dicotomizando y la probabilidad de malignidad ($P=0,0001$; $C=0,71$). Se obtuvo una sensibilidad y una especificidad muy altas; lo mismo que con los valores predictivos positivo y negativo. **Conclusión:** se refuerza la utilidad del VI-RADS como una herramienta no invasiva altamente precisa para la estadificación preoperatoria del cáncer de vejiga y con capacidad de identificar la invasión muscular facilitando una estratificación de riesgo temprana, evitando procedimientos innecesarios.

ABSTRACT

Keywords:

VI-RADS,
diagnosis,
detrusor muscle
infiltration,
bladder cancer

The use of the VI-RADS system in bladder cancer has emerged as a highly important tool for urologists, as it standardizes the evaluation of bladder tumors, improving diagnostic accuracy and optimizing decision-making. General objective: To evaluate the diagnostic potential of VI-RADS through multiparametric bladder MRIs in differentiating muscle-invasive bladder cancer (MIBC) following the performance of transurethral resection of the bladder (TURB). Methodology: This study is observational analytical and correlational in nature, with a cross-sectional and prospective design. The sample was of a non-probabilistic deliberate type consisting of volunteers, made up of 16 patients who met the established criteria. Data collection was conducted using direct participant observation and interviewing techniques. A record sheet was used as the instrument. The results were presented in frequency distributions and contingency tables. Results: Patients with VI-RADS 2 predominated (81.25%); 81.25% of the samples were not muscle invasive. A statistically significant association was found between VI-RADS and detrusor muscle infiltration ($P=0.0003$; Cramer's $V=0.71$). A statistically significant association was obtained for the VI-RAD result dichotomizing and the probability of malignancy ($P=0.0001$; $C=0.71$). Very high sensitivity and specificity were obtained, as well as positive and negative predictive values. Conclusion: The utility of VI-RADS as a highly accurate non-invasive tool for preoperative staging of bladder cancer is reinforced, with the ability to identify muscle invasion, facilitating early risk stratification and avoiding unnecessary procedures.

*Instituto Docente de Urología – Valencia, estado Carabobo - Venezuela. ** Instituto Oncológico Luis Razzetti, Caracas - Venezuela. *** Policlínica Metropolitana, Caracas - Venezuela. Correo-e: wolmar.granado@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga urinaria es el décimo cáncer más común en todo el mundo, con un estimado de más de 540 000 nuevos casos y 200 000 muertes por año. La incidencia de cáncer de vejiga aumenta con la edad y es de 3 a 4 veces mayor en los hombres ⁽¹⁾. Se sabe que tiene una tasa de recidiva alta, pero se estima que hasta el 80 % de los pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo experimentan una recaída en un plazo de 5 años y el 30% progresa a enfermedad invasiva muscular a pesar de la vigilancia a largo plazo después del tratamiento primario ⁽²⁾.

El seguimiento a largo plazo del cáncer de vejiga da como resultado los costos de tratamiento de por vida más altos por paciente en comparación con todos los grupos de cáncer ⁽³⁾. A pesar del aumento del uso de la terapia sistémica, las tasas generales de supervivencia del cáncer de vejiga no han mejorado en los últimos 30 años y estos pacientes tienen algunas de las calificaciones más bajas de experiencia en la atención médica ⁽⁴⁾.

La mayoría de los pacientes con carcinoma urotelial (se habla de alrededor del 70%) presentan cáncer de vejiga no músculo-invasor (NMIBC, por sus siglas en inglés), que se limita al urotelio y la lámina propia y se subdivide en las categorías Ta (carcinoma papilar no invasivo), Tis (carcinoma *in situ* no invasivo) y T1 (invasión de la lámina propia). Se trata en su mayoría de lesiones papilares y suelen ser de origen multifocal con bajo potencial maligno, que a pesar de su tasa de recurrencia más alta, el NMIBC tiene un pronóstico general más favorable. Por su parte, en el cáncer de vejiga donde existe invasión del músculo detrusor se denomina músculo-invasor (MIBC), donde se incluyen todos los tumores uroteliales de alto grado y

está fuertemente asociado con metástasis. La tasa de supervivencia global a 5 años para los tumores T2 es de aproximadamente el 68% después de la cirugía radical y del 25-30% para los tumores que invaden las estructuras circundantes ⁽³⁻⁵⁾.

La primera línea de tratamiento para el NMIBC es la resección transuretral del tumor vesical (TURBT) con o sin instilaciones intravesicales de bacilo de Calmette-Guerin (BCG), mientras que el MIBC requiere cistectomía radical con o sin quimioterapia neoadyuvante o inmunoterapia. Por lo tanto, la evaluación de la invasión del músculo detrusor es esencial en la estadificación, el tratamiento y el pronóstico del cáncer de vejiga ⁽⁶⁾.

Tradicionalmente, el cáncer de vejiga se estadifica clínicamente mediante un examen clínico, cistoscopia y TURBT para determinar la histopatología y la profundidad de la invasión muscular. Por lo general, la tomografía computarizada (TC) se reserva para la evaluación de la enfermedad localmente avanzada, la estadificación N (ganglionar) y M (metástasis) y para buscar segundas neoplasias malignas de las vías urinarias ⁽⁴⁻⁶⁾.

Sin embargo, existe una discrepancia sustancial entre la estadificación clínica previa al tratamiento y la estadificación patológica final basada en la cistectomía radical y la disección de ganglios linfáticos. En un estudio realizado por Shariat *et al.*, más de un tercio de los tumores que estaban clínicamente confinados a la vejiga se mostraron en la patología final después de la cistectomía radical para demostrar la extensión extravesical ⁽⁸⁾. Un metanálisis realizado por Naselli *et al* encontró que la frecuencia de tumores residuales después de la RTUV se acercó al 50%, incluido el 10% de los casos que se convirtieron en enfermedad invasiva al repetir la RTUV ⁽²⁾.

Para estandarizar la adquisición e interpretación de la resonancia magnética vesical, un panel multidisciplinario de expertos desarrolló VI-RADS (*Vesical Imaging-Reporting and Data System*) en el 2018. A diferencia de PI-RADS, cuyo objetivo era mejorar la detección de tumores de próstata clínicamente significativos, y el LI-RADS, que se centra en la caracterización de lesiones hepáticas, el VI-RADS tiene como objetivo la estadificación precisa de la enfermedad, mediante la realización de resonancias multiparamétricas de vejiga⁽⁹⁾.

La correlación entre el sistema VI-RADS y los hallazgos histopatológicos es de suma importancia. La anatomía patológica, obtenida de la biopsia o de la pieza quirúrgica (RTUV, o cistectomía radical), es el estándar de oro para el diagnóstico definitivo y la estadificación del cáncer de vejiga. El VI-RADS busca complementar y guiar estos hallazgos patológicos, ofreciendo una evaluación preoperatoria precisa de la extensión tumoral. Estudios como el de Etxano et al han demostrado que el VI-RADS tiene una alta sensibilidad y especificidad para detectar la invasión muscular, con una buena concordancia con los resultados patológicos. Esto significa que el sistema es capaz de identificar correctamente a los pacientes con invasión muscular y, en gran medida, descartarla en aquellos que no la tienen⁽¹⁰⁾.

El uso del sistema VI-RADS en el cáncer de vejiga ha emergido como una herramienta de gran importancia para los urólogos, fundamentado en una creciente evidencia científica. Este sistema estandariza la evaluación de los tumores vesicales, mejorando la precisión diagnóstica y optimizando la toma de decisiones clínicas, así como también mejora de la estadificación preoperatoria, Permite una optimización en los resultados quirúrgicos, la estandarización y

comunicación entre profesionales de distintas especialidades y potencialmente se presenta como una alternativa en el seguimiento y la respuesta al tratamiento de dicha patología⁽¹¹⁾.

Por esta razón, el presente trabajo tiene como objetivo general: Evaluar la potencialidad diagnóstica del VI-RADS mediante resonancias multiparamétricas de vejiga en la diferenciación del cáncer vesical músculo invasor (CVMI) posterior a la realización de la RTUV. Para lo cual se establecieron los siguientes objetivos específicos: Caracterizar a los pacientes con diagnóstico reciente o sospecha de cáncer de vejiga a partir de la edad, sexo, tamaño de la lesión, número de lesiones y patrón de crecimiento. Establecer el VI-RADS mediante la realización de resonancias multiparamétricas de vejiga en los pacientes con diagnóstico reciente o sospecha de cáncer de vejiga. Identificar la infiltración del musculo detrusor mediante el estudio anatomopatológico posterior a la resección transuretral de vejiga, relacionar los resultados de la resonancia multiparamétrica de vejiga con los resultados obtenidos en el estudio anatomopatológico postquirúrgico, y por último, calcular los indicadores de la potencialidad diagnóstica del VI-RADS.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo observacional analítico y de alcance correlacional, en cuanto al diseño fue transversal y prospectivo, realizado entre los meses de enero a mayo del año 2025. La población de estudio estuvo compuesta por pacientes adultos con diagnóstico reciente o sospecha de cáncer de vejiga, remitidos para estudio y manejo en el servicio de Urología Oncológica del Instituto Oncológico Luis Razzetti de la ciudad de Caracas, Distrito Capital, Venezuela.

La muestra fue de tipo no probabilística deliberada y de voluntarios, estuvo conformada por 16 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: mayores de 18 años; con diagnóstico reciente de cáncer de vejiga confirmado histopatológicamente o alta sospecha clínica que justifique la realización de una cistoscopia con biopsia/RTUV y una RMmp. Con capacidad para comprender y firmar el consentimiento informado. Con ausencia de contraindicaciones absolutas para la realización de resonancia magnética (marcapasos incompatible con RM, implantes cocleares, etc); aquellos que serán sometidos a RTUV y/o cistectomía radical como parte de su manejo clínico.

Fueron excluidos aquellos pacientes: con antecedentes de RTUV reciente (en los últimos 3 meses) que pudiera alterar la morfología y la interpretación de la RMmp; con tumores de vejiga no uroteliales; con enfermedad metastásica a distancia confirmada al momento del diagnóstico inicial; con presencia de artefactos significativos en la RMmp que impidan una adecuada interpretación del VI-RADS. Aquellos con imposibilidad de obtener la histopatología definitiva del tumor y aquellos que rechacen participar en el estudio.

Para la recolección de la información se utilizó la técnica de la observación directa participante y el interrogatorio. Como instrumento se utilizó una ficha de recolección de datos diseñada para el estudio (Anexo 1). Posteriormente Se programó una RMmp de vejiga para cada paciente, siguiendo un protocolo estandarizado. La RMmp se realizó en un equipo de 1.5 Tesla, incluyendo secuencias T1, T2, difusión y dinámica con contraste. Dos radiólogos con experiencia en RM urológica, evaluaron de forma independiente y ciega las imágenes de la RMmp de cada paciente, asignando una puntuación VI-RADS. Seguidamente,

los pacientes fueron sometidos a la RTUV de acuerdo con las guías de práctica clínica. Los resultados del informe anatomopatológico de la RTUV y/o la pieza de cistectomía fueron registrados en la ficha de recolección de datos, prestando especial atención a la presencia de invasión muscular y la profundidad de la misma.

El estudio se llevó a cabo respetando los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo la aprobación del Comité de Bioética e Investigación del Instituto Oncológico Luis Razetti antes del inicio de la recolección de datos. Se garantizó la confidencialidad de la información de los pacientes y se utilizaron códigos para la identificación de estos. La participación en el estudio fue completamente voluntaria y los pacientes tuvieron el derecho de retirarse en cualquier momento sin que ello afecte su atención médica.

Los datos recolectados fueron vaciados en una hoja de cálculo digital mediante una base de datos, garantizando la confidencialidad de la información. El análisis estadístico se realizó utilizando el procesador estadístico SPSS en su versión 18. Seguidamente se organizaron y presentaron en tablas de distribución de frecuencias (absolutas y relativas) y de contingencia de acuerdo con los objetivos planteados. Las variables cuantitativas fueron analizadas a partir de sus estadísticos descriptivos. Se asoció la presencia de infiltración del musculo detrusor con el VI-RADS mediante la prueba no paramétrica de Chi cuadrado para independencia entre variables, utilizando los estadísticos V de Cramer y Contingencia para medir la magnitud entre ambas. Para calcular los indicadores de la potencialidad diagnóstica se utilizó el calculador on line de la Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (S.A.M.I.U.C.)⁽¹²⁾

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

ID del paciente	Edad	Sexo	Tamaño de la lesión (cm)	Número de lesiones	Patron de crecimiento	VIRADS	Infiltración músculo detrusor
1	56	masculino	1	2	endoluminal	2	no
2	75	femenino	1	1	endoluminal	2	no
3	42	femenino	3	3	endoluminal	2	no
4	65	masculino	3	1	endoluminal	2	no
5	58	femenino	2	1	endoluminal	2	no
6	64	femenino	1	1	endoluminal	2	no
7	66	femenino	1	1	endoluminal	2	no
8	61	masculino	2	3	endoluminal	2	no
9	60	masculino	2	1	endoluminal	2	no
10	57	femenino	1	2	endoluminal	2	no
11	63	masculino	1	2	endoluminal	2	no
12	62	femenino	2	1	endoluminal	2	no
13	55	femenino	2	1	endoluminal	2	no
14	71	masculino	3	1	intramural	5	si
15	67	masculino	2	1	endoluminal	3	si
16	68	femenino	3	1	intramural	5	si

RESULTADOS

Se incluyeron 16 pacientes con diagnóstico reciente o sospecha de cáncer de vejiga de los cuales se registró una edad promedio de 61,88 años ± 1,91, con una mediana de 62,5 años, una edad mínima de 42 años, una edad máxima de 75 años y un coeficiente de variación de 12% (serie homogénea entre sus datos). Predominaron los pacientes con 61 y 80 años (62,5%= 10 casos; Tabla 1).

En cuanto al sexo fue más frecuente el femenino (56,25%) que el masculino (43,75%). En cuanto al tamaño de las lesiones, se registró un promedio de 1,88 cm ± 0,20, con una mediana de 2 cm, un mínimo de 1 cm y un máximo de 3 cm, fueron mayormente de 1 y 2 centímetros (37,5% por igual). En cuanto a la cantidad un 68,75% de los pacientes presentaba 1 lesión (11 casos), seguidos de aquellos con 2 lesiones (18,75%). El patrón de crecimiento predominante era endoluminal (87,50%= 14 casos; Tabla 2).

Tabla 1. Caracterización de los pacientes con diagnóstico reciente o sospecha de cáncer de vejiga. Servicio de Urología Oncológica del Instituto Oncológico Luis Razzetti, Caracas, Distrito Capital. Periodo enero-mayo 2025

Edad (años)	f	%
40 – 60	6	37,50
61 – 80	10	62,50
Sexo	f	%
Femenino	9	56,25
Masculino	7	43,75
Tamaño de la lesión (cm)	f	%
1	6	37,5
2	6	37,5
3	4	25
Número de lesiones	f	%
1	11	68,75
2	3	18,75
3	2	12,5
Patrón de crecimiento	f	%
Endoluminal	14	87,50
Intramural	2	12,5
Total	16	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Granado W; 2025)

Tabla 2. Análisis del VI-RADS mediante resonancias multiparamétricas de vejiga de los pacientes con diagnóstico reciente o sospecha de cáncer de vejiga. Servicio de Urología Oncológica del Instituto Oncológico Luis Razzetti, Caracas, Distrito Capital. Periodo enero-mayo 2025

VI-RADS	2		3		5		Total	
Sexo	f	%	f	%	f	%	f	%
Femenino	8	50	0	0	1	6,25	9	56,25
Masculino	5	31,25	1	6,25	1	6,25	7	43,75
Total	13	81,25	1	6,25	2	12,5	16	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Granado W; 2025)

Apartir de las resonancias multiparamétricas de vejiga se pudo precisar que la predominó el VI-RADS 2 con un 81,25% (13 casos), seguido del VI-RADS 5 (2 casos), sin asociación significativa según el sexo ($X^2=1,47$; 2 gl; $P=0,4807$), Tabla 3.

En lo correspondiente a la infiltración del músculo detrusor, un 81,25% de las muestras no eran músculo invasoras (no presentaban invasión al músculo detrusor), sin asociación significativa según el sexo ($X^2=0,79$; 1 gl; $P=0,3747$).

En la Tabla 4 se puede visualizar, que de los 13 casos clasificados como VI-RAD 2 mediante resonancias multiparamétricas de vejiga, ninguno era músculo invasor (no presentaban

invasión al músculo detrusor). Encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre el VI-RADS y la Infiltración del músculo detrusor ($X^2=16$; 2 gl; $P=0,0003$), con un grado de asociación muy alto entre ambas variables (coeficiente de V de Cramer=0,71).

Dicotomizando el resultado VRAD según la probabilidad de malignidad, se obtuvo una asociación estadísticamente significativa según el test exacto de Fisher ($X^2=16$; 1 gl; $P=0,0001$), con un grado de asociación alto entre ambas variables (coeficiente de contingencia, $C=0,71$). Obteniéndose una sensibilidad y una especificidad muy altas; lo mismo que con los valores predictivos positivo y negativo, Tabla 5.

Tabla 3. Análisis de la presencia de infiltración del musculo detrusor mediate el estudio anatomopatológico posterior a la resección transuretral de vejiga. Servicio de Urología Oncológica del Instituto Oncológico Luis Razzetti, Caracas, Distrito Capital. Periodo enero-mayo 2025

Infiltración del músculo detrusor	No músculo invasor		Músculo invasor		Total	
Sexo	f	%	f	%	f	%
Femenino	8	50	1	6,25	9	56,25
Masculino	5	31,25	2	12,50	7	43,75
Total	13	81,25	3	18,75	16	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Granado W; 2025)

Tabla 4. Relación de los resultados de la clasificación VRAD con los resultados obtenidos en el estudio anatomopatológico postquirúrgico. Servicio de Urología Oncológica del Instituto Oncológico Luis Razzetti, Caracas Distrito Capital. Periodo enero-mayo 2025

Infiltración del músculo detrusor	No músculo invasor		Músculo invasor		Total	
	f	%	f	%	f	%
VI-RAD 2	13	81,25	0	0	13	81,25
3	0	0	1	6,25	1	6,25
5	0	0	2	12,50	2	12,50
Total	13	81,25	3	18,75	16	100

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Granado W; 2025)

Tabla 5. Análisis de los indicadores de pruebas diagnósticas de la clasificación VRAD según los resultados obtenidos en el estudio anatomopatológico postquirúrgico. Servicio de Urología Oncológica del Instituto Oncológico Luis Razzetti, Caracas, Distrito Capital. Periodo enero-mayo 2025

Infiltración del músculo detrusor	No músculo invasor		Músculo invasor		Total	
	f	%	f	%	f	%
VRAD Alta prob malignidad	3	18,75	0	0	3	18,75
Baja prob malignidad	0	0	13	81,25	13	81,25
Total	3	18,75	13	81,25	16	100

Sensibilidad= 100%, Especificidad=100%; VPP=100%; VPN=100%

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Granado W; 2025)

DISCUSIÓN

El cáncer de vejiga representa una significativa carga de morbilidad y mortalidad a nivel global, siendo su diagnóstico y estadificación precisos cruciales para determinar el manejo terapéutico óptimo y mejorar el pronóstico del paciente. La diferenciación entre el cáncer vesical no músculo-invasor y el músculo-invasor es un pilar fundamental en esta toma de decisiones, ya que de ella dependen tratamientos tan

disparos como la resección transuretral o la cistectomía radical. En este contexto, la resonancia magnética multiparamétrica y el sistema VI-RADS han emergido como herramientas prometedoras para una estadificación preoperatoria no invasiva. El presente estudio se propuso evaluar la potencialidad diagnóstica del VI-RADS en la diferenciación del cáncer vesical músculo-invasor en una cohorte de pacientes, con énfasis en la exactitud de sus parámetros diagnósticos.

Los hallazgos de presente estudio demuestran una asociación estadísticamente significativa y un grado de asociación muy alto entre la clasificación VI-RADS y la infiltración del músculo detrusor ($P=0,0003$; V de Cramer= $0,71$). Asimismo, entre el resultado VI-RADS dicotomizado según la probabilidad de malignidad, esta asociación se mantuvo estadísticamente significativa ($P=0,0001$; $C=0,71$). Sorprendentemente, los indicadores de pruebas diagnósticas alcanzaron el 100% en nuestra serie. Estos resultados sugieren una excelente precisión diagnóstica del VI-RADS en la serie de casos para la detección de la invasión muscular, por lo cual, se puede inferir que puntuaciones más altas VI-RADS predicen mayor riesgo de infiltración del músculo detrusor.

En concordancia con lo anteriormente expuesto, la literatura contemporánea sobre la precisión diagnóstica del VI-RADS es amplia y en constante evolución. Algunos metaanálisis y revisiones sistemáticas han evaluado su rendimiento. Por ejemplo, el metaanálisis actualizado de Al-Qudimat *et al.* ⁽¹³⁾, aunque no reporta cifras de 100%, destaca la robustez del VI-RADS para la evaluación de la invasión muscular pre-RTU, mostrando altas sensibilidades y especificidades que varían según los estudios incluidos. De manera similar, la revisión sistemática de Nesiu *et al.* ⁽¹⁴⁾ reitera la utilidad del VI-RADS para la estadificación del cáncer de vejiga, aunque también subraya la variabilidad en los resultados entre diferentes estudios, influenciada por factores como el diseño del estudio, el número de pacientes y la experiencia de los radiólogos. La consistencia de los hallazgos obtenidos con la visión general de la literatura, aunque con valores de precisión excepcionalmente altos, refuerza la utilidad de la RMmp con VI-RADS.

Estudios individuales han reportado un amplio rango de sensibilidad y especificidad

para el VI-RADS. Islam *et al.* ⁽¹¹⁾ en un estudio prospectivo, reportaron una sensibilidad y especificidad del 96% y 93,8% respectivamente, para un corte VI-RADS ≥ 4 , sugiriendo una alta precisión. Oğuz *et al.* ⁽⁸⁾, en su estudio prospectivo, encontraron una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 94% para la invasión muscular. Reddy *et al.* ⁽¹⁵⁾, también en un estudio prospectivo, reportaron valores de sensibilidad de 92% y especificidad de 96% para mpMRI con VI-RADS ≥ 4 . Estos estudios, aunque con cifras ligeramente inferiores a las nuestras, respaldan la capacidad del VI-RADS para discriminar la invasión muscular. Nuestros resultados de 100% de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, aunque excepcionales y quizás reflejo del tamaño limitado de la muestra o de la homogeneidad de las lesiones infiltrantes, destacan la capacidad predictiva del VI-RADS en nuestra cohorte específica. El predominio de VI-RADS 2 (81,25% de los casos, sin invasión muscular) y VI-RADS 5 (dos casos, ambos músculo-invasores) en nuestra serie, apoya la claridad diagnóstica observada.

La alta prevalencia de lesiones únicas (68,75%) y de patrón de crecimiento endoluminal (87,50%) en la serie de casos, con un tamaño promedio de lesión de 1,88 cm, podría haber contribuido a la alta precisión diagnóstica observada. Lesiones más pequeñas y de patrón más predecible pueden ser más fáciles de clasificar con precisión mediante el VI-RADS. Sin embargo, es importante considerar que el VI-RADS fue diseñado para abordar la complejidad de las lesiones vesicales, independientemente de su tamaño inicial o morfología. ⁽¹⁶⁾

El estudio de Ueno *et al.* ⁽¹⁷⁾ es relevante al evaluar la precisión diagnóstica y el acuerdo interobservador del VI-RADS, mostrando que, si bien la precisión es alta, existe variabilidad entre lectores. Esto sugiere que

la experiencia del radiólogo juega un papel crucial, y en nuestro estudio, la consistencia en la lectura de la RMmp podría haber influido positivamente en los resultados. Por su parte, Woo *et al.* (18), en su metaanálisis, también señalaron que la precisión del VI-RADS puede variar, aunque con tendencias generales hacia una alta sensibilidad y especificidad.

Es importante destacar que el VI-RADS no solo evalúa la invasión muscular, sino que también contribuye a la predicción de histologías variantes, como lo señala Islam *et al.* (19) aunque en este estudio se centró en la invasión muscular, la capacidad integral del VI-RADS añade valor a la estadificación completa del cáncer de vejiga. La implementación del VI-RADS en la práctica clínica tiene el potencial de reducir la necesidad de RTU repetidas, optimizar el manejo de los pacientes con NMIBC y MIBC, y guiar de manera más efectiva la toma de decisiones, tal como sugieren Kozikowski *et al.* (20) al evaluar su valor pronóstico para resultados oncológicos.

Este estudio prospectivo aporta evidencia local sobre la alta precisión del VI-RADS en la diferenciación del cáncer vesical músculo-invasor, utilizando una metodología rigurosa y confirmación histopatológica. La obtención de valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100% en la presente serie es un hallazgo destacable, que sugiere una excelente aplicabilidad del sistema en el contexto evaluado.

La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra (16 pacientes), lo que podría explicar los valores de precisión diagnóstica del 100%. Un tamaño de muestra mayor podría introducir mayor variabilidad y, aunque probablemente mantendría la alta precisión, podría resultar en valores predictivos más realistas que no sean absolutos. La

homogeneidad de la población y la posible ausencia de casos ambiguos o de difícil clasificación también podrían haber influido en los resultados. Además, no se evaluó el acuerdo interobservador, un aspecto importante en la implementación de sistemas de puntuación radiológica.

Los resultados de este estudio refuerzan la utilidad del VI-RADS como una herramienta no invasiva altamente precisa para la estadificación preoperatoria del cáncer de vejiga. La capacidad de identificar la invasión muscular con tal exactitud puede facilitar una estratificación de riesgo temprana, permitiendo una planificación terapéutica más personalizada y potencialmente evitando procedimientos innecesarios.

DISCUSIÓN

La evaluación de la potencialidad diagnóstica del sistema VI-RADS mediante resonancias multiparamétricas de vejiga en la diferenciación del cáncer vesical músculo-invasor (CVMI) posterior a la realización de la resección transuretral del tumor vesical (RTUV) ha arrojado hallazgos significativos que respaldan su utilidad clínica.

Este estudio prospectivo proporciona evidencia sólida a nivel local sobre la alta precisión del VI-RADS en la estadificación preoperatoria del cáncer de vejiga para diferenciar la invasión muscular. Los resultados excepcionales obtenidos, aunque potencialmente influenciados por el tamaño de la muestra, refuerzan la utilidad de esta herramienta no invasiva para guiar la toma de decisiones clínicas y optimizar el manejo terapéutico de los pacientes con cáncer de vejiga.

Se sugiere la realización de estudios multicéntricos con una cohorte de pacientes

más grande y heterogénea para validar estos resultados y evaluar el acuerdo interobservador. Asimismo, futuras investigaciones podrían explorar la combinación del VI-RADS con biomarcadores u otras características clínicas para mejorar aún más la predicción de la invasión muscular y la respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-49.
- Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat E, Cowan NC, *et al.* EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). *Eur Urol.* 2022 Oct;82(4):341-58.
- Alfred L, John P. Progression of non-muscle-invasive bladder cancer to muscle-invasive disease: a long-term follow-up study. *J Urol.* 2018 Mar;199(3):654-60.
- Smith J, Brown K. Lifetime economic burden of bladder cancer in comparison to other malignancies. *J Health Econ.* 2019 Jul;66:101188.
- Davis L, Miller S. Survival trends in bladder cancer: a 30-year review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Jan;29(1):15-22.
- Wilson C, White R. Patient experience and quality of life in bladder cancer care: a national survey. *Health Policy.* 2017 Nov;121(11):1201-8.
- Patel D, Evans R, Jones P. Five-year survival rates for T2 bladder cancer after radical cystectomy: a multicenter study. *Urol Oncol.* 2016 Sep;34(9):412.e1-412.e8.
- Johnson T, Williams N. Prognosis of locally advanced bladder cancer: a comprehensive review. *Clin Cancer Res.* 2015 Apr;21(7):1534-42.
- American Urological Association. AUA Guidelines for the Management of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Linthicum (MD): AUA; 2023.
- Shariat SF, Chromecki TF, Trinh QD, Karakiewicz PI. Contemporary clinical and pathological staging of bladder cancer: what's the concordance? *World J Urol.* 2013 Aug;31(4):755-64.
- Naselli A, Xylinas E, Margulis V, Karakiewicz PI, Shariat SF. The role of repeat transurethral resection of bladder tumor in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):942-50.
- Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (S.A.M.I.U.C.) Calculador en Indicadores de Pruebas Diagnósticas. Disponible en: <https://www.samiuc.es/estadisticas-variables-binarias/indicadores-pruebas-diagnosticas/calculador-indicadores-pruebas-diagnosticas/>
- Al-Qudimat AR, Sabir D, Elamin M, Ching M, Altahtamouni SB, Singh K, Khalil IA, Alrumaihi K. Implementing VIRADS score for image-guided assessment of muscle invasiveness in bladder cancer pre-TURBT: An updated meta-analysis. *Arab J Urol.* 2025 Feb;23(2):97-108. doi: 10.1080/20905998.2024.2442256. Epub 2024 Dec 24.
- Nesiu A, Novacescu D, Latcu S, Bardan R, Cumanas A, Zara F, Buciu V, Caprariu R, Cut TG, Stana AH. Diagnostic Performance and Interobserver Agreement of the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) in Bladder Cancer Staging: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2025 Mar 7;61(3):469. doi: 10.3390/medicina61030469.
- Reddy BV, Gali KV, Chawla A, Singh A, Bhaskara SP, Hegde P. Performance and Clinical Implications of VI-RADS in detecting muscle invasion in bladder tumors: A prospective observational study. *Urol Ann.* 2024 Oct-Dec;16(4):347-353. doi: 10.4103/urolann.urolann_16_24.
- Séguier D, Puech P, Kool R, Dernis L, Gabert H, Kassouf W, Villers A, Marcq G. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: a comprehensive systematic review of the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) performance and potential clinical applications. *Ther Adv Urol.* 2021;13:17562872211029272. doi: 10.1177/17562872211029272.
- Ueno Y, Tamada T, Takeuchi M, Sofue K, Takahashi S, Kamishima Y, *et al.* VI-RADS: Multiinstitutional Multireader Diagnostic Accuracy and Interobserver Agreement Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Sep;215(3):665-671. doi: 10.2214/AJR.20.23604. Woo S, Panebianco V, Narumi Y, Del Giudice F, Muglia VF, Takeuchi M, *et al.* Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2020 Jun;3(3):306-315. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.007.

18. Woo S, Panebianco V, Narumi Y, Del Giudice F, Muglia VF, Takeuchi M, *et al.* Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2020 Jun;3(3):306-315. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.007.
19. Islam NU, Jehangir M, Parry AH, Nazir SS, Bilal S. Diagnostic performance of multiparametric MRI based Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) scoring in discriminating between non-muscle invasive and muscle invasive bladder cancer. *Pol J Radiol.* 2023 Aug 11;88:e356-e364. doi: 10.5114/pjr.2023.130807.
20. Kozikowski M, Zagrodzka M, Zawadzki M, Zugaj P, Osiecki R, Rzymkowski F, *et al.* The role of VI-RADS scoring criteria for predicting oncological outcomes in bladder cancer. *World J Urol.* 2024 Jul 24;42(1):438. doi: 10.1007/s00345-024-05101-2.



CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA UROTELIAL MÚSCULO INVASIVO DE VEJIGA. ESTUDIO PILOTO

Molecular Characterization of Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. Pilot Study

Rudy Cavaniel L.^{1*}, Carlos Sucre M.^{**}, María Rojas ^{***}, Guillermo Borga H. ^{2****}

Recibido:03/05/26 Aprobado: 09/06/26

RESUMEN

Palabras clave:
Cáncer de vejiga, carcinoma urotelial, músculo invasivo, subtipo molecular, inmunohistoquímica, citoqueratina 5/6, GATA 3

Antecedentes: El perfil molecular de tumores músculo invasivos de vejiga ha impulsado su clasificación en subtipos moleculares, los cuales exhiben distintas asociaciones con la respuesta al tratamiento y la supervivencia del paciente. **Objetivo:** Caracterizar el carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga en subtipos moleculares mediante estudio inmunohistoquímico. **Materiales y métodos:** Se utilizó un panel de marcadores inmunohistoquímicos compuestos por 5 anticuerpos: CK 5/6, GATA 3, p53, Cerb2/neu, EGFR. Los casos se clasificaron en subtipo luminal (CK5/6 positivo y GATA3 negativo) o basal (CK5/6 negativo y GATA3 positivo), el subtipo p53, Cerb2/neu y EGFR de los casos se asignó según el patrón de inmunotinción. **Resultados:** De los 14 pacientes evaluados, el 79% (11) presentaron tumores subtipo luminal y el 21% (3) tumores subtipo basal, carcinoma urotelial subtipo convencional en el 58%, expresión positiva (3+) de Cerb2/neu en el 21%, EGFR positivo en el 50%, 57% con p53 mutado. En relación a los tumores luminales, el 14% fueron subtipo histológico glandular, el 18% Cerb2/neu positivo, 45% EGFR positivo y 55% p53 mutado; en contraste, los tumores basales mostraron subtipo de células claras en el 66,66% de los casos, 33% Cerb2/neu positivo, 67% EGFR positivo y 67% p53 mutado. **Conclusiones:** La clasificación molecular mediante marcadores inmunohistoquímicos es viable y útil, permitiendo una mejor selección de pacientes candidatos a quimioterapia neoadyuvante, considerando las mayores tasas de respuesta en tumores basales. Los tumores luminales y basales presentan expresión positiva de Cerb-2-neu (HER2/NEU) y EGFR; siendo estos marcadores útiles para dirigir la terapéutica en futuras investigaciones.

ABSTRACT

Keywords:
Bladder tumors, urothelial carcinoma, muscle invasive, molecular subtypes, immunohistochemical, cytokeratin 5/6, GATA 3

Background: The molecular profile of muscle-invasive bladder tumors has prompted their classification into molecular subtypes, which exhibit different associations with treatment response and patient survival. **Objective:** To characterize muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder into molecular subtypes by immunohistochemical study. **Materials and methods:** A panel of immunohistochemical markers composed of 5 antibodies was used: CK 5/6, GATA 3, p53, Cerb2/neu, EGFR. Cases were classified into luminal (CK5/6 positive and GATA3 negative) or basal (CK5/6 negative and GATA3 positive) subtype; the p53, Cerb2/neu and EGFR subtype of the cases was assigned according to the immunostaining pattern. **Results:** Of the 14 patients evaluated, 79% (11) had luminal subtype tumors and 21% (3) basal subtype tumors, 58% conventional subtype urothelial carcinoma, positive expression (3+) of Cerb2/neu in 21%, positive EGFR in 50%, 57% with mutated p53. Regarding the luminal tumors, 14% were glandular histological subtype, 18% Cerb2/neu positive, 45% EGFR positive and 55% p53 mutated; in contrast, basal tumors showed clear cell subtype in 66.66% of cases, 33% Cerb2/neu positive, 67% EGFR positive and 67% p53 mutated. **Conclusions:** Molecular classification using immunohistochemical markers is feasible and useful, allowing for a better selection of patients who are candidates for neoadjuvant chemotherapy, considering the higher response rates in basal-like tumors. Luminal and basal-like tumors present positive expression of Cerb-2-neu (HER2/NEU) and EGFR; these markers are useful for directing therapeutics in future research.

*Medicina Oncológica. Fellowship de Urología Oncológica ARSUVE S.C CMDLT **Jefe de Servicio del Servicio de Oncología ARSUVE S.C.***Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica, CMDLT.****Medicina Oncológica. Adjunto del Servicio de Oncología ARSUVE S.C. Coordinador docente del Postgrado de Medicina Interna del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, UCV, Caracas-Venezuela. Correo-e: rudycavaniel@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores que surgen del urotelio se denominan carcinomas uroteliales (CU). La mayoría de los CU (90%) se localizan en la vejiga, seguidas de la pelvis renal (8%), el uréter y la uretra (2%)¹. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) publicó recientemente la actualización de GLOBOCAN 2022, la cual refleja que el cáncer de vejiga ha pasado del 10° al 9° cáncer más diagnosticado en todo el mundo, con aumento tanto de las tasas de incidencia, así como también, de mortalidad. Los nuevos datos muestran que en el año 2022 se diagnosticaron 614298 casos de cáncer de vejiga en el mundo, lo que supone un aumento del 7,1 % respecto a los datos comunicados en 2020. Las nuevas estimaciones de prevalencia a 5 años revelan que 1.950.315 personas (de ambos géneros) viven con cáncer de vejiga en los cinco años posteriores al diagnóstico.²

Según los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicados en 2020, las muertes causadas por cáncer de vejiga en Venezuela han llegado a 365 (0,23% de todas las muertes). La tasa de mortalidad por edad es de 1,35 por 100,000 habitantes. Venezuela ocupa el lugar número 138 en el mundo.³

La relación incidencia hombre-mujer es de 6:1.4. En general, el 90% de los CU vesicales son tumores localizados en el momento del diagnóstico, el 75% confinado a la mucosa o submucosa como cáncer vesical no infiltrante o no músculo-invasivo (CVNMI), mientras que el 25% infiltra el músculo detrusor, clasificándose como tumores músculo-invasivos (CVMI).

Los tumores papilares de bajo grado contienen mutaciones activadoras de FGFR3, mientras que los de alto grado a menudo

contienen mutaciones inactivadoras en p53 y/o CDKN2A. Los datos del Proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) identificaron a CVMI como uno de los tipos de tumores con mayor nivel de aberraciones genómicas por muestra.¹

El paradigma actual del tratamiento del CVMI incluye quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino (NAC) seguida de cistectomía radical (CR) para pacientes que son elegibles para ambos tratamientos.^{5,6} Sin embargo, la NAC ofrece un beneficio absoluto en supervivencia general (SG) es <10%.^{7,8}; en tal sentido, su utilización global sigue siendo baja. Aunque la NAC mejora la reducción del estadio patológico y la supervivencia del paciente, sólo aproximadamente el 40% de los pacientes experimentan una respuesta, definida como ausencia de enfermedad músculo-invasiva y metástasis en los ganglios linfáticos (<pT2 y pN0)⁹. Es poco probable que los pacientes que no responden obtengan un beneficio clínico, en contraste, están expuestos a una toxicidad sustancial y experimentan retraso en la terapia local definitiva. La identificación de marcadores que puedan predecir el porcentaje de respuesta a la terapia es esencial para una mejor selección de los pacientes y un plan terapéutico ideal que implique mayor beneficio asociado a un menor grado de toxicidad.

La estratificación del riesgo del paciente para determinar la indicación de NAC se basa actualmente en un examen histopatológico limitado del tejido de la resección transuretral del tumor de vejiga (TURBT) y la estadificación radiológica.¹⁰

La subtipificación molecular ha surgido como una herramienta potencial para refinar la selección de pacientes para NAC. El perfil molecular de muestras de grandes cohortes de carcinoma de vejiga ha impulsado

su clasificación en subtipos moleculares que muestran características genómicas y transcriptómicas específicas, como las informadas en el cáncer de mama. Estos subtipos pueden exhibir distintas asociaciones con la respuesta al tratamiento y la supervivencia del paciente.¹¹⁻¹³

Seiler y colaboradores desarrollaron un clasificador de subtipificación genómica (GSC) con 4 subtipos (luminal, basal, claudin low y luminal infiltrado); los tumores GSC-Basal parecían beneficiarse más de la NAC, mientras que los pacientes con tumores GSC-Luminal no mostraron diferencias en la supervivencia de aquellos pacientes que recibían NAC versus los pacientes que no recibían terapia neoadyuvante.¹³⁻¹⁶

Hay un número cada vez mayor de sistemas de subtipos moleculares del CVMI, incluido el sistema de dos subtipos de la UNC (Universidad de Carolina del Norte) descrito por Damrauer y colaboradores, clasificándolos en subtipos luminal y basal, y el subtipo basal también contiene un subtipo "bajo en claudina". Las tasas de supervivencia general y específica de la enfermedad del subtipo luminal son significativamente más altas que las del subtipo basal ($p= 0,019$ y $0,008$ respectivamente), también se describe el genoma de este subtipo está enriquecido en mutaciones FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos) y TSC1 (esclerosis tuberculosa 1), así como cambios en la vía RB1, incluidas mutaciones por delección de RB1 y la amplificación de CCND1 (ciclina D1), E2F3 (factor de transcripción E2F 3) y CCNE1 (ciclina E1).¹⁷

El sistema de tres subtipos de la MDA (MD Anderson): subtipo luminal, similar a p53 y basal. El subtipo luminal está enriquecido con marcadores epiteliales, PPAR- γ activado, receptor de estrógeno, mutaciones de FGFR3

y alta expresión de FGFR3, lo que sugiere una posible sensibilidad a los bloqueadores de FGFR. El subtipo similar a p53 expresa resistencia a los fármacos de quimioterapia neoadyuvante, lo que sugiere que el gen p53 puede desempeñar un papel importante en la predicción de la respuesta a la quimioterapia. Los tumores basales presentan marcadores de diferenciación de células escamosas y p63, lo cual les confiere mayor capacidad invasiva y se asocian con peor pronóstico en comparación con otros subtipos, así como también TP53 (61%) o RB1 (25%) representan dos de los genes más comúnmente alterados en el subtipo Ba/Sq.¹¹

El sistema de subtipos del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA). La base de datos TCGA contiene una serie de datos genómicos y transcriptómicos, obteniéndose 5 subtipos según su firma genética: luminal, infiltrado luminal, basal-escamoso, neural y luminal-papilar. Los pacientes con tumores neuroendocrinos o neurales se asociaron con el peor pronóstico, mientras que los pacientes con subtipo papilar luminal mostraron mejor supervivencia general. Los subtipos luminal, infiltrado luminal y luminal-papilar expresan en gran medida genes marcadores luminales (KTT20, GATA3, UPK1A, UPK2, FGFR3, etc.), y el subtipo infiltrado luminal expresa en gran medida genes de ECM (matriz extracelular) y del músculo liso. El subtipo luminal-papilar es principalmente un fenotipo patológico papilar. Los genes marcadores basales (KRT5, KRT6A, CD44, etc.), los genes similares al epitelio escamoso (GSDMC, TGM1, etc.) y los genes marcadores inmunes (CXCL11, L1CAM, etc.) se expresan altamente en las células escamosas basales, por su parte, el subtipo neural expresa en gran medida genes de diferenciación neural.¹⁸

En un estudio reciente realizado por Sjödaahl y colaboradores, los tumores asignados

a los subtipos de Lund genómicamente inestable (GU) y de tipo urotelial (UroC) tuvieron proporciones más altas de respuesta patológica completa (pCR) y se asociaron con una mejor supervivencia específica del cáncer.¹⁹

El clasificador de Consenso, descrito por Kamoun y colaboradores, define 6 subtipos moleculares: luminal papilar, luminal no especificado, luminal inestable, rico en estroma, basal/escamoso y de tipo neuroendocrino. Se observó que los tumores luminales inestables sobreexpresan *Cerb2/neu* en el 39%.²⁰

El 75% de los pacientes *Cerb2/neu* (3+) fueron de tipo luminal. El 25% restante fueron del subtipo basal. El 100% de los tumores basales expresaron EGFR, 22% en los luminales y 18,2% en subtipo p53 no mutado.²¹ Otros análisis recientes sugieren que mutaciones específicas, especialmente en ERCC2, ERBB2 y genes de reparación del ADN, pueden predecir la respuesta a la NAC.²²⁻²⁵

El beneficio de determinar cuáles son los pacientes que responderán mejor a la terapia neoadyuvante radica en la asociación de la respuesta patológica con la supervivencia general. Flaig y colaboradores, mostraron los resultados del estudio SWOG S2324 (COXEN trial), se evaluaron 192 pacientes con carcinoma urotelial invasor de vejiga, sometidos a cistectomía radical tratados previamente con quimioterapia neoadyuvante; el 30,8% presentó respuesta patológica completa con tasas de supervivencia general a los 5 años del 90%, 89% en pacientes con <pT2, en comparación con 52% para los pacientes no respondedores.

Los hallazgos anteriormente descritos resultan de estudios de secuenciación

genómica, sin embargo, utilizar marcadores inmunohistoquímicos se considera una alternativa para su uso en entornos clínicos. A pesar de la superposición significativa entre los subtipos encontrada en varios estudios, un pequeño panel de marcadores inmunohistoquímicos, incluidos: CK5/6, CK14, GATA3 y la citoqueratina 20 (CK20) para los tumores luminales, reveló patrones de expresión diferenciales significativos.²⁶

PROBLEMA A ESTUDIAR

Los tumores de vejiga músculo invasivos (MIBC) son tumores muy heterogéneos, con diferencias intratumorales intrínsecas, las cuales determinan que cada tumor exprese biología y comportamientos clínicos distintos, exhibiendo tasas de supervivencia y respuestas al tratamiento diversas.

El perfil molecular de un gran número de muestras de carcinomas uroteliales de vejiga ha impulsado su clasificación en subtipos moleculares que muestran características genómicas y transcriptómicas específicas. La quimioterapia neoadyuvante confiere un beneficio absoluto del 5-10% en supervivencia general con un HR: 0,43, p=0,02, lo cual se traduce en una reducción del riesgo de muerte del 67% para pacientes con enfermedad músculo invasiva que reciben quimioterapia neoadyuvante vs cirugía sola, sin embargo, los esquemas terapéuticos utilizados implican un grado de toxicidad significativo, sumado a que más de un tercio de los pacientes no son elegibles para recibir terapias basadas en cisplatino.²⁷

Con el rápido desarrollo de la secuenciación, la espectrometría de masas y otras técnicas, los estudios basados en la genómica y el transcriptoma, la epigenética, la proteómica,

entre otras, proporcionan una nueva dirección para el diagnóstico preciso y tratamiento del cáncer de vejiga.

Identificar a los pacientes que expresan mayor sensibilidad y tasas de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante mediante la clasificación de subtipos moleculares parece ser una estrategia prometedora para mejorar la supervivencia y prevenir la toxicidad indeseable. Sin embargo, en la práctica clínica rutinaria el acceso a una firma genética con un perfil de transcriptoma completo implica costos elevados, lo cual limita en gran medida la tipificación molecular de estos pacientes, así como también, mayor tiempo de espera para el procesamiento de resultados.

Actualmente no existe en el país un sistema de clasificación molecular del carcinoma urotelial musculo invasivo de vejiga, que se realice de manera habitual y estandarizado, que sea de fácil acceso y bajo costo, lo cual permita predecir el pronóstico y guiar el tratamiento.

IMPORTANCIA

La subtipificación molecular es beneficiosa para seleccionar pacientes con subtipos específicos sensibles a la quimioterapia neoadyuvante, lo que podría ayudar a evitar la toxicidad de la quimioterapia innecesaria y optimizar la estrategia terapéutica. En vista de los altos costos y limitaciones para el acceso a firmas genéticas, resulta necesario tipificar el cáncer urotelial musculo invasivo de vejiga a través de marcadores inmunohistoquímicos, lo cual se considera una alternativa para su uso en entornos clínicos, ya que la inmunohistoquímica (IHC) es una técnica económica en comparación con el estudio genómico, fácilmente accesible y

confiable, aportando información que podría ayudar al clínico a orientar el plan de trabajo, seleccionar la terapia ideal y generar mayor beneficio con menor perfil de toxicidad.

En tal sentido, considerando que la respuesta patológica completa se asocia con supervivencias más prolongadas determina la necesidad de predecir los pacientes que presentarían mayor respuesta al tratamiento neoadyuvante y de esta manera la selección adecuada de las terapias con un impacto positivo en términos de supervivencia y pronóstico.

La tipificación de estos pacientes a través de marcadores inmunohistoquímicos podría establecer además un sistema de clasificación molecular de rutina para los pacientes con carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga, integrando la importancia del reporte del anatomopatólogo como parte del manejo multi e interdisciplinario de estos pacientes, reconociendo sus implicaciones pronósticas y predictivas, lo que podría generar nuevas líneas de investigación.

ANTECEDENTES

Helal y colaboradores, realizaron estudios de inmunohistoquímica en muestras de resección transuretral del tumor de vejiga con GATA3, CK5/6, p53 y *Cerb2/neu* además de PCR de transcripción inversa cuantitativa para la detección del gen EGFR. Del total de casos, el 45% fueron luminales, 36,7% basales y 18,3% p53 subtipo no mutado. El análisis univariante mostró que la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLE) fueron significativamente más prolongadas para los pacientes con tumores luminales. En el análisis multivariado, el subtipo molecular

y el estado de *Cerb2/neu* fueron factores pronósticos independientes para la SLE y la SG. El subtipo basal mostró una respuesta significativamente mejor a la NAC.²⁶

Naves y colaboradores, utilizaron dos combinaciones de marcadores inmunohistoquímicos, es decir, CK5 con CK20 y CK5 con GATA3. El subtipo inmunohistoquímico basal (CK5 positivo y CK20 negativo, o CK5 positivo y GATA3 negativo) se asoció con la variante escamosa. El subtipo inmunohistoquímico luminal (CK5 negativo y CK20 positivo, o CK5 negativo y GATA3 positivo) se asoció con variantes micropapilares y plasmocitoides. Este estudio demuestra que estos tres marcadores inmunohistoquímicos utilizados habitualmente podrían usarse para estratificar los carcinomas uroteliales de vejiga en subtipos basales y luminales, que se asocian con varias diferencias en las características clínico-patológicas.²⁸

Hesswani y colaboradores, clasificaron molecularmente los tumores uroteliales de vejiga según la expresión de KRT5, GATA3 y p16, en tumores de subtipo basal o uno de dos subtipos luminales: inestable o de tipo urotelial. La clasificación fue factible en el 89% de los pacientes. El subtipo basal se determinó el 23,6%, luminal inestable en 14,0% y luminal de tipo urotelial en el 31,2%, el 31,2% restante fueron tipificados como no clasificados, estos resultados no mostraron diferencias en la asociación del subtipo con la respuesta o la supervivencia.²⁹

Bejrananda y colaboradores, evaluaron subtipos moleculares basados en marcadores inmunohistoquímicos tales como, GATA3, CK20, CK5/6 y CK14, clasificándolos en tumores basales (GATA3- CK5/6+), luminales (GATA3+ CK5/6-) y mixtos (GATA3+ CK5/6+). Sólo GATA3 y CK5/6 se asociaron significativamente con el resultado de supervivencia ($p = 0,004$

y 0,02). El subtipo mixto presentó mejor pronóstico en cuanto a SG a 5 años (42,8%), mientras que el subtipo basal tuvo el peor pronóstico (SG a 5 años: 7,14%). Los tumores basales presentaron un índice de riesgo de 3,29 (IC del 95%: 1,71–6,32). Concluyeron que la subtipificación utilizando GATA3 y CK5/6 fue aplicable y los pacientes con el subtipo basal tenían el mayor riesgo y pueden requerir una terapia más intensa.³⁰

Kamoun y colaboradores, intentaron asociar variantes histológicas del carcinoma urotelial con cada una de las clases moleculares anteriores. Concluyeron que los tumores luminales exhibían una configuración predominantemente papilar en el 59% de los casos. La variante neuroendocrina del carcinoma urotelial se observó principalmente en la clase de tumores tipo NE, y el 72% de los casos exhibió diferenciación neuroendocrina. De manera similar, los tumores Ba/Sq revelaron características de diferenciación escamosa en una proporción significativa de los casos (79%), confirmando su fenotipo molecular.³¹

Recientemente, Groeneveld y colaboradores, publicaron el estudio post hoc que analizó 300 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante incluidos en el ensayo GETUG/AFU VESPER, con tejido parafinado fijado con formalina para diagnóstico transuretral que se sometió a revisión patológica antes de ser secuenciado. El subtipo “mixto” se definió para tumores que mostraban al menos dos subtipos moleculares de consenso diferentes en regiones separadas. En este estudio se observó que los pacientes con tumores Basal/Escamoso (puros o mixtos) tuvieron un mayor cociente de riesgo (HR) de supervivencia libre de progresión [HR 2,0, intervalo de confianza (IC) del 95% 1,36-3,0]. Los tumores mixtos se asociaron con una actividad metabólica reducida que podría explicar la quimiorresistencia.³²

DELIMITACIÓN

La investigación se realizó en el servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, en el período comprendido desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2022.

HIPÓTESIS

La clasificación del carcinoma urotelial de vejiga músculo invasivo en subtipos moleculares implica comportamientos biológicos, pronósticos y respuestas a tratamiento distintas, de modo que, podríamos inferir que cada subtipo molecular se comporta como una enfermedad diferente en cada caso. La necesidad de poder predecir cuales son los pacientes que se beneficiarían en gran medida de la terapia neoadyuvante permitiría adaptar de forma individualizada los planes terapéuticos implicando la disminución de toxicidad indeseable e impactar de forma positiva en el manejo de los pacientes, adicionalmente, tomando en cuenta la asociación de respuesta patológica completa con supervivencia general más prolongada denota la necesidad de dirigir el enfoque terapéutico actual hacia la selección de pacientes cuya biología molecular del tumor implique mayor sensibilidad a la terapia con mayor probabilidad de respuesta.

OBJETIVOS

General: Caracterizar el carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga en subtipos moleculares mediante estudio inmunohistoquímico.

Específicos:

- Evaluar la frecuencia de los diferentes subtipos moleculares del

carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga, mediante marcadores inmunohistoquímicos.

- Describir los subtipos histológicos asociados a los diferentes grupos moleculares.
- Determinar la asociación de los grupos moleculares con la expresión de C-erb-B2 (HER2/NEU), EGFR y p53.
- Describir la respuesta clínica y supervivencia de los subtipos moleculares.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se planteó la realización de un ensayo piloto: estudio de corte transversal retrospectivo, descriptivo, observacional y asociativo.

Población y muestra

La población estuvo conformada por 15 pacientes con diagnóstico de carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga que contaban con bloques y láminas en el servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, en Caracas, Venezuela. El tamaño mínimo de la muestra que representa la población se obtuvo utilizando el programa netquest, considerando una población de 11.000 pacientes que realizan cistoscopia en el servicio de urología durante 10 años, para una prevalencia de 0,5% y un margen de error de 5%, nivel de confianza de 95%, requiriendo una muestra mínima de 8 pacientes. Se realizó revisión de 15 muestras, 1 de los pacientes no cumplía con los criterios de inclusión excluyéndose del estudio. La muestra estuvo constituida

por 14 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga en el periodo comprendido desde el 01 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2022 luego de haber aplicado criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga.
- Muestras histológicas que cuenten con bloques de parafina.

Criterios de exclusión:

- Carcinoma urotelial no músculo invasivo.
- Bloques de parafina con tejido insuficiente o necrótico.
- Pacientes con subtipo molecular mixto (CK 5/6 positivo y GATA 3 positivo).

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO PROPUESTO

Se construyó una base de datos en Excel con la información recogida durante el período de estudio. Se utilizaron tablas de distribución de frecuencias para estimar la frecuencia de las variables. Se determinó la relación entre las variables de subtipo molecular y expresión de C-erb-B2 (HER2/NEU), EGFR y p53; utilizando tablas de contingencia de Pearson, con corrección de Yates, obteniéndose la distribución chi cuadrado, registrando el valor p de significancia estadística.

Procedimiento Clínico

Todos los bloques de parafina de muestras con confirmación histológica

de carcinoma urotelial de vejiga músculo invasivo del banco de muestras del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad fueron evaluados por un anatomopatólogo especialista en uropatología del servicio de anatomía patológica del mismo Centro. Se realizó evaluación histopatológica de láminas teñidas con hematoxilina y eosina para confirmar el diagnóstico de carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga con microscopio NIKON ECLIPSE E200. Los tumores se clasificaron según el sistema de clasificación de la OMS, 5^{ta} edición, volumen 8, año 2022.

Se utilizó un panel de marcadores inmunohistoquímicos compuestos por 5 anticuerpos: CK 5/6, GATA 3, p53, C-erb-B2 (HER2/NEU), EGFR, con los siguientes clones: GATA 3 (Clon: L50-823 Bio SB), p53 (Clon: D0-7 Bio SB), C-erb-B2 (HER2/NEU) (Clon: SP3 Diagnostic BioSystems), EGFR (Clon EP22 Zeta), CK 5/6 (Clon: D5/16B4 DAKO-Agilent). La positividad nuclear de GATA3 se evaluó con una puntuación semicuantitativa, según lo definido por Remmele y Stegner, multiplicando la puntuación de intensidad de tinción de las células positivas (0 = negativas, 1 = débil, 2 = moderada, 3 = fuerte) por el porcentaje de células positivas (0: 0%, 1: < 10%, 2: 10-50%, 3: 51-80%, 4: >80%) El tejido tumoral se considera positivo cuando la puntuación de Remmele es de 3 a 12.³³ Para CK5/6, se registró el porcentaje de células con tinción de membrana citoplasmática positiva y las muestras se consideraron positivas si >50% de las células mostraban tinción de membrana citoplasmática positiva.³⁴

El fenotipo mutado de p53 se basó en una expresión difusa o ausencia completa de tinción nuclear de p53 en las células tumorales. El fenotipo no mutado de p53 se determinó mediante expresión nuclear en células tumorales dispersas y estos casos

se asignaron como subtipo p53 no mutado independientemente de su resultado de tinción con GATA3 y CK5/6.³⁵ La expresión de C-erb-B2 (HER2/NEU) se calificó (0, +1, +2, +3) utilizando las pautas del Colegio Americano de Patólogos (CAP), donde las muestras de tejido positivas muestran una expresión de membrana citoplasmática fuerte (3+) y homogénea en >10% de las células tumorales; de lo contrario, se consideraron negativos (0+, 1+, 2+).³⁶

Los casos se clasificaron según el perfil de inmunotinción en subtipo luminal (Figura 1) o basal (Figura 2), siguiendo el método de estratificación descrito por Choi y colaboradores.³⁷ Los tumores positivos para CK5/6 y negativos para GATA3 se consideraron basales; los tumores negativos para CK5/6 y positivos para GATA3 se consideraron luminales.³⁸ El subtipo p53, C-erb-B2 (HER2/NEU) y EGFR se asignó según el patrón de inmunotinción (Figura 3).

La supervivencia global (SG) comprende el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte del paciente. Supervivencia libre de progresión (SLP) se refiere al tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de progresión de enfermedad. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) es el período de tiempo sin evidencia de enfermedad detectable después de culminado el tratamiento definitivo.³⁹

La estadificación clínica se basó en los criterios imagenológicos mediante tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, así como también en los reportes anatomopatológicos y cistoscópicos al momento del diagnóstico. La respuesta clínica (respuesta completa o respuesta parcial, según RE

CIST, versión 1.1)⁴⁰ se determinó mediante estudios tomográficos, cistoscopia y biopsia vesical posterior al tratamiento recibido.

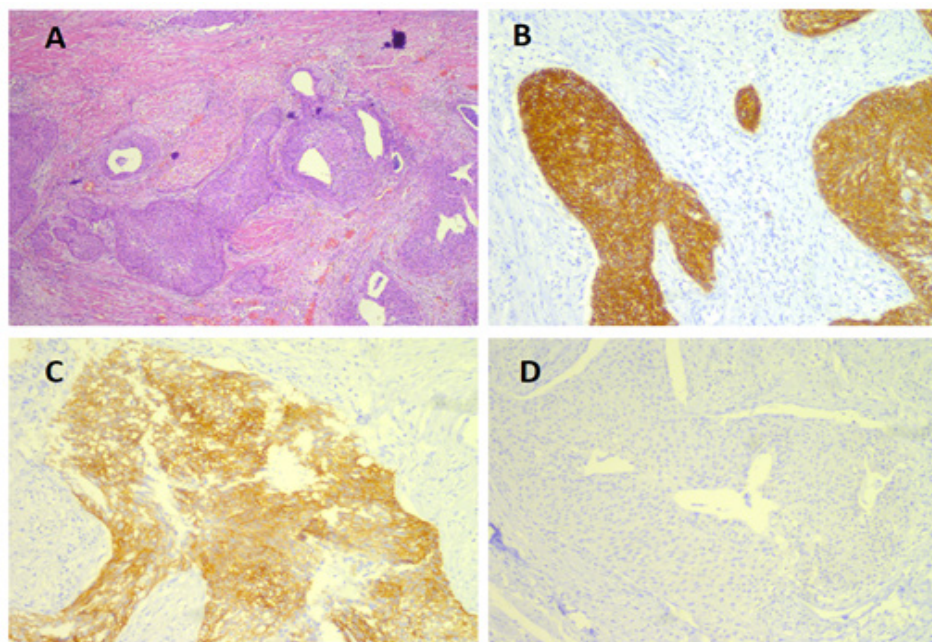


Figura 1. Carcinoma urotelial músculo invasor de vejiga de subtipo basal, tipo histológico convencional, EGFR positivo, Cerb-2-neu (HER2/NEU) negativo (1883-15). **A:** tipo histológico convencional teñido con hematoxilina y eosina (40X) **B:** inmunotinción positiva de CK 5/6 (100X) **C:** inmunotinción positiva (fuerte y difusa) de EGFR (40X). **D:** Inmunotinción negativa (0+) de Cerb-2-neu (HER2/NEU) (100X). Fuente: propiedad del autor

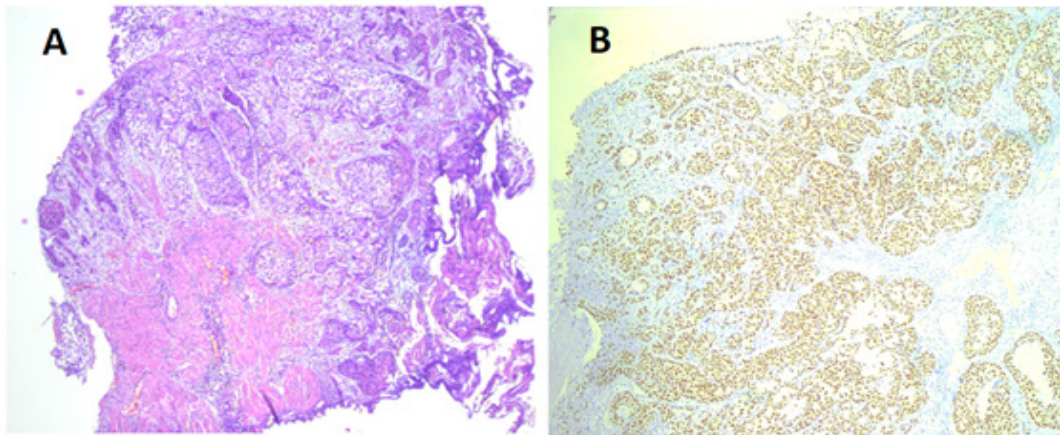


Figura 2. Carcinoma urotelial músculo invasor de vejiga de subtipo luminal tipo histológico convencional (472-15) **A:** tipo histológico convencional teñido con hematoxilina y eosina (40X) **B:** inmunotinción positiva de GATA 3 (Remmele 12) (40X). Fuente: propiedad del autor

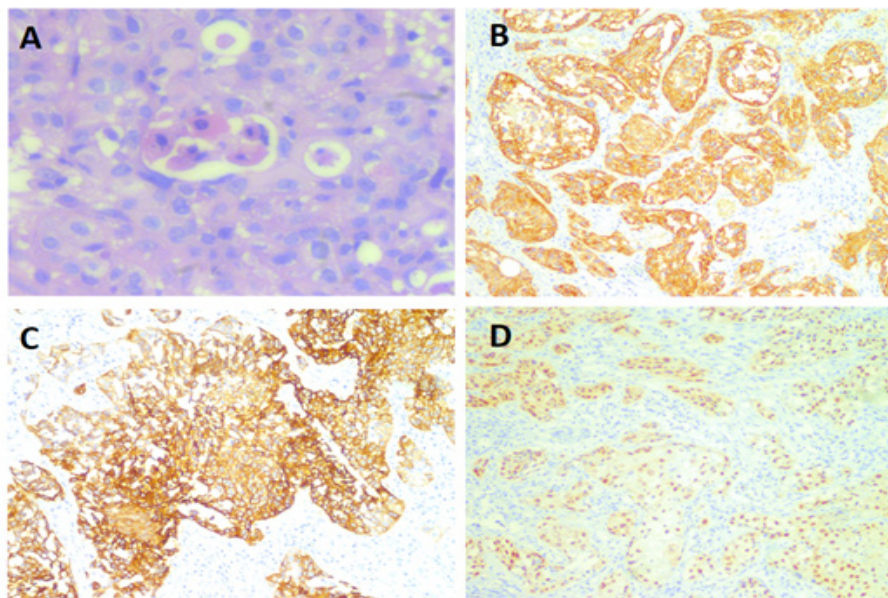


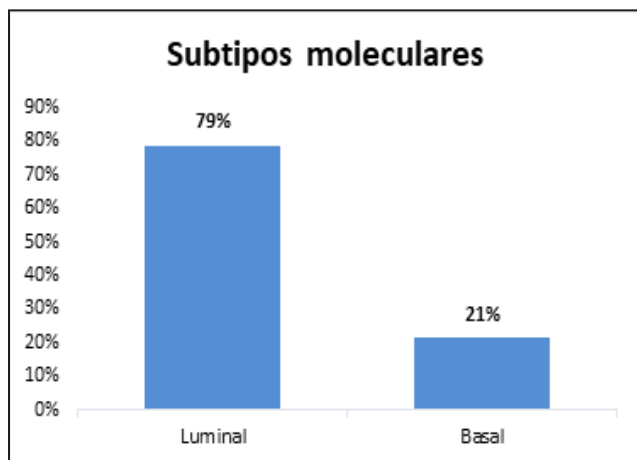
Figura 3. Carcinoma urotelial músculo invasor de vejiga de subtipo luminal con diferenciación escamosa, EGFR positivo, Cerb-2-neu (HER2/NEU) positivo, p53 mutado (4467-14) **A:** diferenciación escamosa teñido con hematoxilina y eosina (40X) **B:** inmunotinción positiva de EGFR (intenso y difuso) (40X) **C:** Cerb-2-neu (HER2/NEU) positivo (3+) **D:** p53 mutado (citoplasmático aberrante) Fuente: propiedad del autor

Los resultados se registraron en una hoja de recolección de datos en conjunto con otras características clínicas-patológicas obtenidas de la revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes que contaban con historial en el servicio de oncología médica, ARSUE,

sede en Centro Medico Docente La Trinidad. Para el procesamiento de las muestras contamos con el financiamiento por parte de laboratorios extrainstitucionales, AMBIOS y ROCHE, cada IHQ estuvo valorizada en un costo de 100 USD\$ por cada paciente.

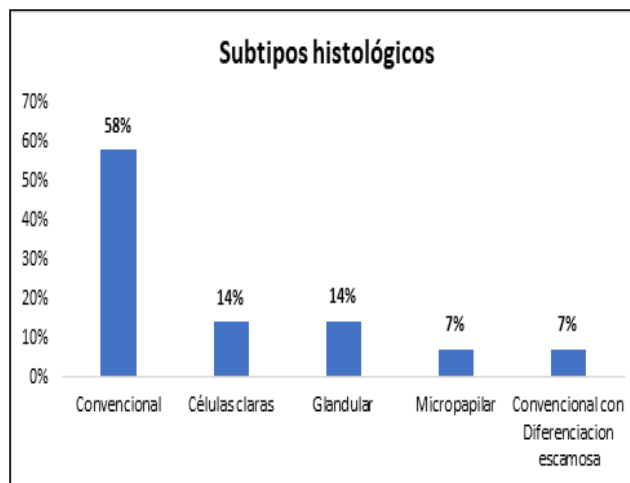
RESULTADOS

En Gráfica 1, se presentan las frecuencias de subtipos moleculares de los pacientes que acudieron al servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022. De acuerdo a lo observado, de los 14 pacientes evaluados, el 79% (11) presentaron tumores subtipo luminal y el 21% (3) tumores subtipo basal.



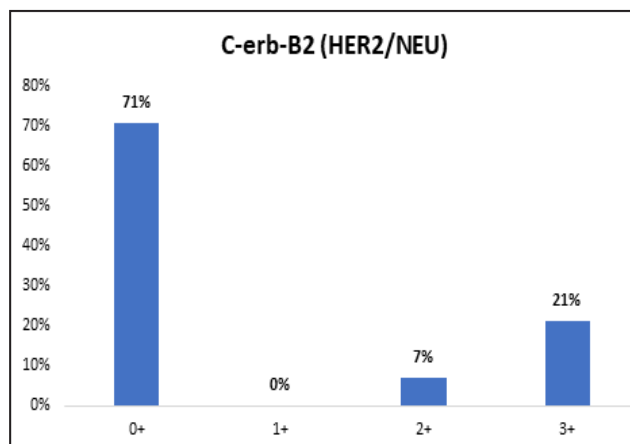
Gráfica 1. Frecuencia de subtipos moleculares de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta de diciembre de 2022

Las frecuencias de subtipos histológicos de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022, se muestran en la Gráfica 2. De las 14 muestras analizadas, el 58% (8) presentaron carcinoma urotelial subtipo convencional, 14% (2) subtipo de células claras, 14% (2) glandular, 7% (1) micropapilar y 7% (1) subtipo convencional con diferenciación escamosa. De los 11 pacientes con subtipo luminal, 2 (14%) presentaron subtipo histológico glandular, 1 (7%) presentó diferenciación escamosa, 1 (7%) subtipo micropapilar. En contraste, de los 3 pacientes con tumores basales, 2 (67%) mostraron subtipo de células claras.

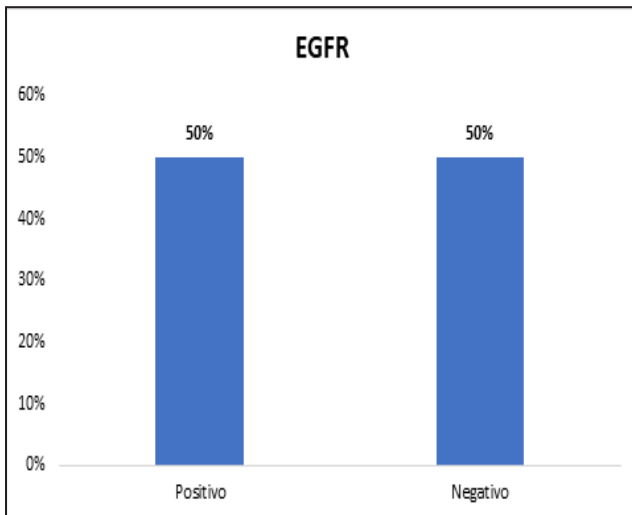


Gráfica 2. Frecuencia de subtipos histológicos de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta de diciembre de 2022

La frecuencia de expresión de C-erb-B2 (HER2/NEU) de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022, se presenta en Gráfica 3. Del total de muestras estudiadas, el 71% (10) presentaron expresión negativa de C-erb-B2/neu, el 21% (3) expresión positiva y el 7% (1) equívoco. Mientras que en Gráfica 4, se presentan la Frecuencia de expresión de



Gráfica 3. Frecuencia de expresión de C-erb-B2 (HER2/NEU) de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022

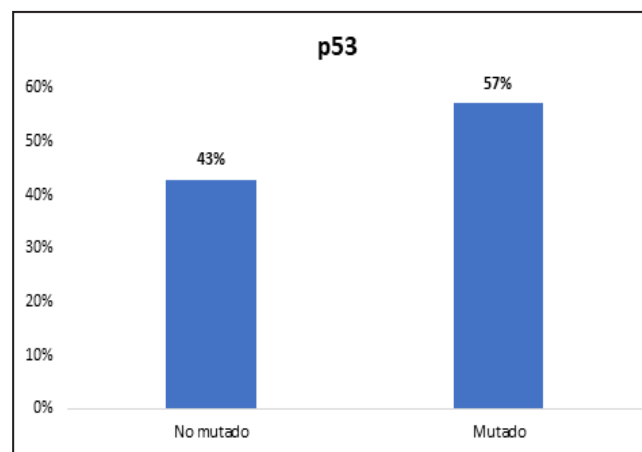


Gráfica 4. Frecuencia de expresión de EGFR de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta de diciembre de 2022

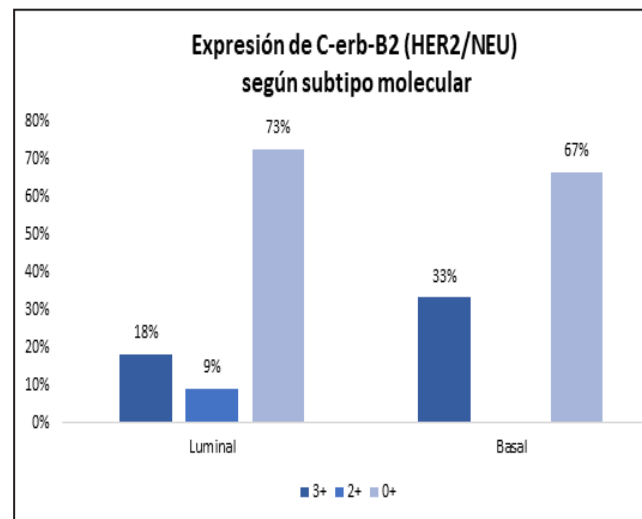
EGFR de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022. Estos resultados evidenciaron que, de los 14 pacientes evaluados, el 50% (7) mostraron expresión positiva de EGFR y el 50% (7) negativa.

En Gráfica 5 se presentan la distribución de frecuencia de mutación de p53 de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022. En relación a la mutación del p53, observamos que, de las 14 muestras evaluadas, el 57% (8) presentaron mutación del p53 y el 43% (6) fueron no mutados.

La Gráfica 6 se muestra la distribución de frecuencia de la expresión de C-erb-B2 (HER2/NEU) según subtipo molecular de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, en el período comprendido desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022. En tal



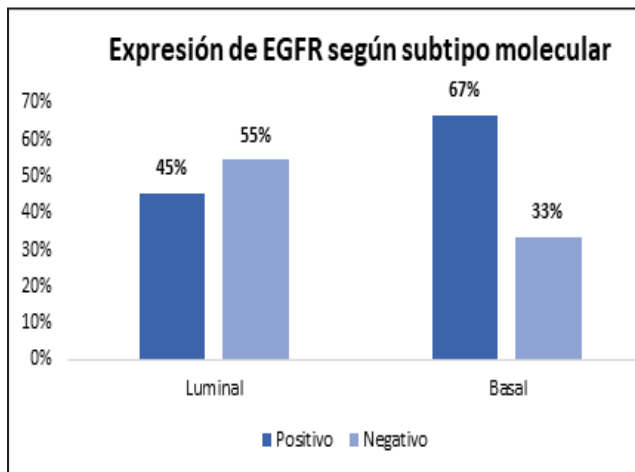
Gráfica 5. Frecuencia de mutación de p53 de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta de diciembre de 2022



Gráfica 6. Expresión de C-erb-B2 (HER2/NEU) según subtipo molecular de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022

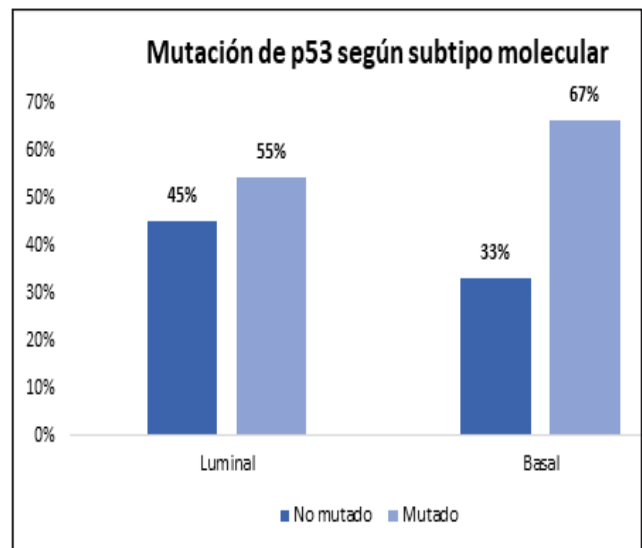
sentido, se apareció que, de los 11 pacientes con tumores luminales, el 18% (2) tuvieron expresión positiva de C-erb2/neu, 73% (8) negativa y 9% equívoco. En relación a los tumores basales (3), el 67% (2) presentaron expresión negativa y el 33% (1) positiva, con un valor $p=0,22$.

Se presenta en la Gráfica 7 la distribución de la expresión de EGFR según subtipo molecular de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, en el período comprendido desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022. En relación a la expresión de EGFR según el subtipo molecular se observa que del total de las muestras evaluadas (14), 11 tumores de tipo luminal (14) el 55% (6) eran EGFR negativos y el 45% (5) EGFR positivo. De los 3 tumores basales, el 67% (2) fueron EGFR positivos y el 33% (1) EGFR negativo con un valor de $p = 0,36$.



Gráfica 7. Expresión de EGFR según subtipo molecular de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta de diciembre de 2022

La Gráfica 8 reporta las distribuciones de la mutación de p53 según subtipo molecular de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022. De acuerdo a lo observado, el 55% (6) de los tumores luminales presentaron p53 mutado y el 45% (5) no mutado. El 67% de los tumores basales (2) mostraron mutación del p53 y el 33% (1) no mutado con un valor de $p = 0,36$.



Gráfica 8. Mutación de p53 según subtipo molecular de pacientes del servicio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2022

De las 14 muestras evaluadas, 5 pacientes contaban con historias clínicas en el servicio de oncología médica ARSUVE en su sede Centro Medico Docente La Trinidad, de las cuales se pudo observar que de los 3 pacientes con carcinoma urotelial de subtipo basal 2 presentaban estadificación clínica ST II (cT2N0M0) al momento del diagnóstico, 1 de ellos fue tratado con carboplatino concurrente con radioterapia obteniendo respuesta clínica completa con un intervalo libre de enfermedad de 2 años + 8 meses, segundo paciente recibió quimioterapia basada en platino (Carboplatino + Docetaxel) con una respuesta parcial mayor (>60%) post tratamiento.

En contraste, de los 11 pacientes con subtipo luminal, 2 mostraron tumores con estadificación clínica ST II (cT2N0M0) al momento del diagnóstico 1 de ellos se negó a recibir tratamiento y se mantuvo en observación con un intervalo libre de progresión de 2 años; el segundo paciente fue tratado con carboplatino concurrente con radioterapia, sin evidencia de respuesta

clínica post tratamiento con una supervivencia global de 10 meses, este paciente mostró mutación del p53. Un tercer paciente con tumor luminal ST III (cT4N2M0) recibió 3 ciclos de gemcitabina más carboplatino obteniendo respuesta parcial (<50%) con una supervivencia global de 4 meses.

DISCUSIÓN

La caracterización molecular del carcinoma urotelial de vejiga ha permitido su clasificación en subtipos que se asocian con características clínico-patológicas distintas. Éste se ha clasificado en dos subtipos principales: luminal y basal, de una forma similar a los tipos intrínsecos del carcinoma de mama. La utilidad de esta clasificación en el cáncer de mama demostró un valor pronóstico y terapéutico para los pacientes.

En el presente estudio se observó que los tumores luminales constituyeron la mayoría de las muestras evaluadas con el 79% (11) de los pacientes, éstos resultados fueron consistentes con la cohorte MDA 11 y el grupo Lund 19, los cuales registraron frecuencias de 70 y 82,5% respectivamente, estos estudios antes mencionados tuvieron un número mayor de casos que incluyeron tumores de vejiga, tanto invasivos como no músculo invasivo. Por su parte en el estudio de Helal y colaboradores²⁶, que sólo incluyó tumores músculo invasivos, se documentaron tumores luminales en un 45%, por su parte Hesswani y colaboradores²⁹, observaron en su estudio tumores luminales en un 45%.

El subtipo basal constituyó el 21% de nuestros casos, similar a los resultados de la cohorte MDA 11, Lund, 19 Hesswani y colaboradores²⁹ (26, 13,3 y 24% respectivamente) y discretamente menor

que los datos publicados por Helal y colaboradores²⁶ con el 36,7% de los pacientes evaluados.

En relación al subtipo histológico observamos que el 58% (8) presentaron carcinoma urotelial subtipo convencional, 14% (2) subtipo de células claras, 14% (2) glandular, 7% (1) micropapilar y 7% (1) subtipo convencional con diferenciación escamosa. De los 11 pacientes con subtipo luminal, 2 (14%) presentaron subtipo histológico glandular, 1 (7%) presentó diferenciación escamosa, 1 (7%) subtipo micropapilar y de los 3 pacientes con tumores basales, 2 (67%) mostraron subtipo de células claras. Estos resultados coinciden con los publicados en el estudio de Naves-Ravanini y colaboradores²⁸, en el cual el subtipo luminal se asoció con tumores con diferenciación micropapilar ($p=0,001$) y glandular ($p=0,02$), confiriendo peor pronóstico en los pacientes con lesiones luminales y diferenciación micropapilar; en contraste en dicha investigación los tumores basales se asociaron con presencia de diferenciación escamosa a diferencia de nuestros resultados en los cuales el 67% de los tumores basales mostraron subtipo de células claras.

En cuanto a la positividad de C-erb-B2 (HER2/NEU) en las muestras evaluadas se pudo determinar 71% de expresión negativa y 21% positivo. A su vez se evidenció que el 18% de tumores luminales tuvieron expresión positiva (3+) de C-erb-B2 (HER2/NEU) y 73% negativa, por otra parte, el 33% de los tumores basales tuvieron expresión positiva (3+) $p=0,22$. Helal y colaboradores²⁶ documentaron que el 75% de los casos positivos fueron de subtipo luminal. Estos resultados a su vez son cónsonos con Yorozu y colaboradores⁴² quienes informaron que la sobreexpresión de la proteína C-erbB2/neu y la amplificación

genética se detectaron en el subtipo luminal de carcinoma urotelial, lo que sugiere que estos pacientes pueden beneficiarse de terapias dirigidas anti HER2, tomando en cuenta que el subtipo luminal se considera resistente a la quimioterapia. También Kiss y colaboradores 43 estudiaron las alteraciones de C-erb-B2 (HER2/NEU) en CVMI y concluyeron que eran mayores en el subtipo luminal en comparación con el basal. Por lo tanto, adaptar la terapia dirigida anti HER2 en el contexto de los subtipos moleculares podría ser una estrategia prometedora principalmente en el subtipo luminal. Es de hacer notar que en nuestro estudio los tumores basales tuvieron expresión positiva en el 33%.

La activación de la vía EGFR promueve múltiples vías de señalización posteriores que conducen a una mayor proliferación, invasión y supervivencia celular.⁴⁴ En este estudio el 50% de la muestra tenía expresión positiva de EGFR y 50% negativa, según el subtipo molecular se determinó que el 45% de los tumores de tipo luminal fueron EGFR positivos y de los tumores basales, el 67% fueron EGFR positivos $p=0,36$. Al igual que lo observado por Helal y colaboradores 26, la positividad de EGFR fue significativamente mayor en los tumores basales que en los subtipos luminales y ($p < 0,001$), a pesar que en nuestra investigación no se alcanzó significancia estadística en la asociación entre las variables, probablemente debido al tamaño de la muestra. Cabe destacar que, considerando estos hallazgos la vía del EGFR podría considerarse una diana terapéutica a evaluar en tumores basales en futuras investigaciones.

Dado que EGFR y C-erb-B2 (HER2/NEU) se expresan predominantemente en los subtipos basal y luminal de cáncer de vejiga, respectivamente, la combinación de ambos objetivos proporciona una forma única

y altamente selectiva de atacar los cánceres de vejiga que tienen una expresión moderada de ambos.⁴⁵

De acuerdo a lo observado por Helal y colaboradores²⁶, registraron 18,3% de tumores p53 no mutado; con mayor número de pacientes no respondedores a la quimioterapia neoadyuvante (90%), éstos a su vez mostraron menor supervivencia libre de eventos, resultados compatibles con otros estudios en los que el subtipo p53 no mutado tuvo la peor supervivencia después del tratamiento. La quimiorresistencia intrínseca de p53 no mutado hace que estos tumores no respondan a la quimioterapia neoadyuvante convencional. Además, una característica importante fue la mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino 46. En la presente investigación se obtuvo un mayor número de muestras con mutación del p53 en el 57% y una menor frecuencia de tumores p53 no mutado en el 43% de los casos evaluados.

Helal y colaboradores²⁶ también observaron que los pacientes del ~~grupo basal~~ tuvieron una respuesta significativamente mejor a tratamiento (45%) que los grupos p53 no mutado y luminal ($p=0,045$). Esto fue similar con los datos de Raz-zaghdoust y colaboradores⁴⁷, que estudiaron la asociación del subtipo molecular mediante inmunohistoquímica y la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y concluyeron que el subtipo basal estaba asociado con mejores tasas de respuesta completa. Los resultados confirman además que los pacientes con tumores basales identificados mediante IHQ tienen mayor posibilidad de lograr respuestas completas post neoadyuvancia.⁴⁸ Tal como se menciona, en nuestro estudio, pudimos observar que de los 3 pacientes con carcinoma urotelial de subtipo basal, 2 pacientes (66,6%) presentaron respuesta clínica al tratamiento; 1 presentó respuesta completa al tratamiento con

quimioterapia concurrente con radioterapia, 1 paciente con respuesta parcial >50% con quimioterapia basada en platino; en contraste 1 paciente con subtipo luminal tratado con quimioterapia neoadyuvante no presentó respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES

- La clasificación molecular del carcinoma músculo invasivo de vejiga mediante marcadores inmunohistoquímicos tales como CK 5/6 y GATA 3, es viable en el entorno clínico de nuestro país.
- El carcinoma urotelial músculo invasivo de vejiga subtipo luminal, fue el más frecuente.
- Los tumores luminales presentaron histologías micropapilares y glandulares, mientras que la variante basal muestra subtipo histológico de células claras.
- Las variedades luminal y basal, presentan expresión positiva de Cerb-2-neu (HER2/NEU) y EGFR; éstos hallazgos podrían ser útiles para dirigir la terapéutica en futuras investigaciones.
- En vista que la variedad basal está relacionada con mejores tasas de respuesta a tratamiento, pudiese permitir una mejor selección de la muestra para pacientes candidatos a quimioterapia neoadyuvante.

RECOMENDACIONES

- Clasificar molecularmente los tumores uroteliales músculo invasivos de vejiga

mediante estudio inmunohistoquímico de forma habitual en la práctica clínica.

- Incluir los marcadores inmunohistoquímicos CK 5/6, GATA3 como modelo de referencia para la tipificación molecular en tumores basales y luminales, así como también la determinación de expresión de C-erb-B2 (HER2/NEU), EGFR y p53.
- Guiar la selección de opciones terapéuticas basada en la clasificación molecular del tumor.
- Continuar la línea de investigación con el fin de aumentar el número de la muestra actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Begoña P. Valderrama, Aranzazu Gonzalez, *et al.* SEOM-SOGUG clinical guideline for localized muscle invasive and advanced bladder cancer (2021). Volume 24, pages 613–624, (2022).
2. GLOBOCAN 2022: El cáncer de vejiga es el 9º más diagnosticado en el mundo. <https://worldbladdercancer.org/es/novedades-eventos/globocan-2022-el-cancer-de-vejiga-es-el-9o-mas-diagnosticado-en-el-mundo/>
3. Venezuela: cáncer de vejiga: <https://www.worldlifeexpectancy.com/es/venezuela-bladder-cancer>.
4. Zhu S, Yu W, Yang X, Wu C, Cheng F. Traditional Classification and Novel+ Subtyping Systems for Bladder Cancer. *Front Oncol.* 2020 Feb 7; 10:102. doi: 10.3389/fonc.2020.00102. PMID: 32117752; PMCID: PMC7025453.
5. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Comperat EM, Cowan NC, Gakis G, *et al.* European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol* 2021;79(1):82-104.
6. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, *et al.* Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 2017; 198(3):552-9.
7. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, *et al.* Neoadjuvant

- chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(9):859-66.
8. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202–5: discussion 5-6.
 9. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, *et al.* Multicenter assessment of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015; 67:241-9.
 10. Lotan Y, Boorjian SA, Zhang J, Bivalacqua TJ, Porten SP, Wheeler T, *et al.* Molecular subtyping of clinically localized urothelial carcinoma reveals lower rates of pathological upstaging at radical cystectomy among luminal tumors. *Eur Urol* 2019; 76(2):200-6.
 11. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, *et al.* Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014; 25(2):152-65.
 12. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, *et al.* Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017; 171(3):540-56 e25.
 13. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, *et al.* Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol* 2017; 72(4):544–54.
 14. Sjö Dahl G, Abrahamsson J, Holmsten K, Bernardo C, Chebil G, Eriksson P, *et al.* Different responses to neoadjuvant chemotherapy in urothelial carcinoma molecular subtypes. *Eur Urol* 2022; 81(5):523-32.
 15. Lotan Y, de Jong JJ, Liu VYT, Bismar TA, Boorjian SA, Huang HC, *et al.* Patients with muscle-invasive bladder cancer with nonluminal subtype derive greatest benefit from platinum based neoadjuvant chemotherapy. *J Urol* 2021; 207(3):541-50.
 16. Kamoun A, de Reynies A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, *et al.* A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420-33.
 17. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE, *et al.* Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2014) a111: 3110–5. doi: 10.1073/pnas.1318376111.
 18. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, *et al.* Comprehensive molecular characterization of Muscle-Invasive bladder cancer. *Cell.* (2018) 174:1033. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.036
 19. Sjö Dahl G, Abrahamsson J, Holmsten K, Bernardo C, Chebil G, Eriksson P, *et al.* Different responses to neoadjuvant chemotherapy in urothelial carcinoma molecular subtypes. *Eur Urol* 2022;81(5):523–32.
 20. Kamoun A, de Reynies A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, Hoadley KA, Groeneveld CS, Al-Ahmadie H, *et al.*; Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group: A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 77(4): 420-433, 2020. PMID: 31563503. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006.
 21. Dimitrios Goutas., Andrianos Tzortzis., *et al.* Contemporary Molecular Classification of Urinary Bladder Cancer. *In vivo* 35: 75-80 (2021)
 22. Groenendijk FH, de Jong J, Fransen van de Putte EE, *et al.* ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2016; 69:384-8.
 23. Liu D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, *et al.* Clinical validation of chemotherapy response biomarker ERCC2 in muscle-invasive urothelial bladder carcinoma. *JAMA Oncol* 2016; 2:1094-6.
 24. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, *et al.* Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov* 2014;4:1140–53.
 25. Plimack ER, Dunbrack RL, Brennan TA, *et al.* Defects in DNA repair genes predict response to neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2015;68:959-67.
 26. Helal DS, Darwish SA, Awad RA, Ali DA, El-Guindy DM. Immunohistochemical based molecular subtypes of muscle-invasive bladder cancer: association with HER2 and EGFR alterations, neoadjuvant chemotherapy response and survival. *Diagn Pathol.* 2023 Feb 3;18(1):11. doi: 10.1186/s13000-023-01295-y. PMID: 36737799; PMCID: PMC9896690.
 27. Leow JJ, Martin-Doyle W, *et al.* Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol.* 2014 Jul ;66(1):42-54. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.033. Epub 2013 Aug 28. PMID: 24018020.
 28. Ravanini JN, Assato AK, Wakamatsu A, Alves VAF. Combined use of immunohistochemical markers of

- basal and luminal subtypes in urothelial carcinoma of the bladder: Association with clinicopathological features and outcomes. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021 Apr 26;76:e2587. doi: 10.6061/clinics/2021/e2587. PMID: 33909826; PMCID: PMC8050602.
29. Hesswani C, Jackson CL, Marcq G, Hardy C, Kool R, Mansure JJ, Brimo F, Berman DM, Kassouf W. Feasibility and Impact of Immunohistochemistry-based Molecular Subtyping for Muscle-invasive Bladder Cancer in Patients Treated with Radiation-based Therapy. *Eur Urol Open Sci*. 2023 Sep 26;57:22-29. doi: 10.1016/j.euros.2023.09.003. PMID: 38020525; PMCID: PMC10658408.
 30. Bejrananda T, Kanjanapradit K, Saetang J, Sangkhathat S. Impact of immunohistochemistry-based subtyping of GATA3, CK20, CK5/6, and CK14 expression on survival after radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Sci Rep*. 2021 Oct 27;11(1):21186. doi: 10.1038/s41598-021-00628-5. PMID: 34707176; PMCID: PMC8551252.
 31. Goutas D, Tzortzis A, Gakiopoulou H, Vlachodimitropoulos D, Giannopoulou I, Lazaris AC. Contemporary Molecular Classification of Urinary Bladder Cancer. *In Vivo*. 2021 Jan-Feb;35(1):75-80. doi: 10.21873/invivo.12234. PMID: 33402452; PMCID: PMC7880791.
 32. Groeneveld CS, Pfister C, Culine S, Harter V, Krucker C, Fontugne J, Dixon V, Sirab N, Bernard-Pierrot I, de Reyniès A, Radvanyi F, Allory Y; VESPER trial investigators. Basal/squamous and mixed subtype bladder cancers present poor outcomes after neoadjuvant chemotherapy in the VESPER trial. *Ann Oncol*. 2024 Sep 17:S0923-7534(24)04016-X. doi: 10.1016/j.annonc.2024.09.008. Epub ahead of print. PMID: 39299443.
 33. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe [Internet]*. 1987;8:138-40 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3303008>.
 34. Barth I, Schneider U, Grimm T, Karl A, Horst D, Gaisa NT, *et al*. Progression of urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder: a switch from luminal to basal phenotype and related therapeutic implications. *Virchows Arch Virchows Archiv*. 2018;472:749-58.
 35. Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, Lu D, Marks MA, Shih IM, *et al*. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol Mod Pathol*. 2011;24:1248-53
 36. Wolf AC, Elizabeth Hale Hammond M, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, *et al*. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/ college of American pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 36:2105-22 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846122/>
 37. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hofman-Censits J, *et al*. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder Cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell [Internet]*. 2014;25:152-65 Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610814000348>.
 38. Yorozu T, Sato S, Kimura T, Iwatani K, Onuma H, Yanagisawa T, *et al*. HER2 status in molecular subtypes of Urothelial carcinoma of the renal pelvis and ureter. In: *Clin Genitourin Cancer*, vol. 18: Elsevier Inc.; 2020. p. e443-9.
 39. Instituto Nacional Del Cancer. <https://www.cancer.gov/espanol>.
 40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*. Nuevos criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos: guía RECIST revisada (versión 1.1). *Eur J Cáncer* 2009;45(2):248-260.
 41. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: New insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:25-41 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533674/>.
 42. Yorozu T, Sato S, Kimura T, Iwatani K, Onuma H, Yanagisawa T, *et al*. HER2 status in molecular subtypes of Urothelial carcinoma of the renal pelvis and ureter. In: *Clin Genitourin Cancer*, vol. 18: Elsevier Inc.; 2020. p. e443-9.
 43. Kiss B, Wyatt AW, Douglas J, Skuginna V, Mo F, Anderson S, *et al*. Her2 alterations in muscle-invasive bladder cancer: patient selection beyond protein expression for targeted therapy. *Sci Rep*. 2017;7:1-10.
 44. Kim J, Kim WJ. Will the 40 -gene expression classifier predict responders to EGFR targeted chemotherapy for the invasive bladder cancer patients? *Ann Transl Med*. 2015;3:3-5.
 45. Siddiqui MR, Railkar R, Sanford T, Crooks DR, Eckhaus MA, Haines D, *et al*. Targeting epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expressing bladder Cancer using combination Photoimmunotherapy (PIT). *Sci Rep*. 2019;9:1-14.

46. Meeks JJ, Sjö Dahl G, Lerner SP, Das A, McConkey DJ, Black PC. Tumor subtyping: making sense of heterogeneity with a goal toward treatment. *Bl Cancer*. 2021;7:1-11.
47. Razzaghdoust A, Jafari A. Association of Immunohistochemical Markers of Tumor Subtype with Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival in Patients with Muscle - Invasive Bladder Cancer. *Investig Clin Urol*. 2021;62(3):274.
48. Font A, Benítez R, Rava M, Marqués M. Immunohistochemistry-Based Taxonomical Classification of Bladder Cancer Predicts Response to Neo adjuvant Chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12:1-13.



CORRECCIÓN QUIRÚRGICA DE ENFERMEDAD DE PEYRONIE CON INJERTO AUTÓLOGO DÉRMICO: REPORTE DE UN CASO

Surgical Correction of Peyronie's Disease with Autologous Dermal graft: A Case Report

Leonel Medina, Juan C. Galvis, Leonardo Contreras, Glairith Márquez, Brilly Ramírez,
Manuel Luzardo, Dulce Moreno, Jesús Urbina

Recibido:29/04/26 Aprobado: 09/06/26

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad de
Peyronie, túnica,
Albugínea, placas
fibrosas

Introducción: La enfermedad de Peyronie es un trastorno de la túnica albugínea del pene caracterizada por la formación de placas fibrosas que conlleva a curvaturas patológicas del mismo. La enfermedad de Peyronie aumenta su frecuencia con respecto a la edad y tiene su mayor incidencia durante la quinta década de vida. El mecanismo exacto de formación de la placa aún no se ha establecido definitivamente; la teoría más aceptada es que la placa se forma como resultado de algún grado de lesión o microtraumatismo peneano, especialmente en hombres con predisposición genética a la enfermedad. La enfermedad de Peyronie suele causar un malestar considerable a los pacientes debido a la deformidad y al consiguiente deterioro de la apariencia y la función. Además, se asocia con la disfunción eréctil, que es en sí misma una afección angustiante. **Objetivo:** En la actualidad se describen diversas técnicas quirúrgicas para la corrección de la enfermedad de Peyronie, con este artículo aportamos un nuevo caso exitoso utilizando injerto autólogo de dermis sin complicaciones y con buenos resultados estéticos y funcionales. **Descripción del caso clínico:** Masculino de 66 años de edad, con Enfermedad actual de 18 meses de evolución caracterizado por presentar curvatura dorsal de pene, secundario a traumatismo con objeto sexual (artesanal). **Intervención:** Corrección quirúrgica de enfermedad de Peyronie con injerto autólogo dérmico. **Conclusiones** La enfermedad de Peyronie es una entidad poco frecuente en la actualidad, generalmente se asocia disfunción eréctil y dolor con las relaciones sexuales, consideramos que la técnica empleada fue la mas adecuada para el paciente utilizando injerto autólogo de dermis evidenciando mejoría de la Curvatura y resultados funcionales adecuados sin disfunción eréctil.

ABSTRACT

Keywords:

Peyronie's disease,
tunic, Albuginea
tunica, fibrous
plates

Introduction: Peyronie's disease is a disorder of the tunica albuginea of the penis characterized by the formation of fibrous plaques that lead to pathological curvature of the penis. The frequency of Peyronie's disease increases with age, with the highest incidence during the fifth decade of life. The exact mechanism of plaque formation has not yet been definitively established; the most widely accepted theory is that the plaque forms as a result of some degree of penile injury or microtrauma, especially in men with a genetic predisposition to the disease. Peyronie's disease often causes considerable discomfort to patients due to the deformity and the consequent impairment of appearance and function. Furthermore, it is associated with erectile dysfunction, which is itself a distressing condition. **Objective:** Currently, various surgical techniques are described for the correction of Peyronie's disease. In this article, we present a new successful case using autologous dermal grafting without complications and with good aesthetic and functional results. **Clinical case description:** A 66-year-old male presented with an 18-month history of penile dorsal curvature secondary to trauma from a (homemade) sexual object. Intervention: Surgical correction of Peyronie's disease using an autologous dermal graft. **Conclusions:** Peyronie's disease is currently a rare condition, generally associated with erectile dysfunction and pain during sexual intercourse. We believe the technique used was the most appropriate for this patient, employing an autologous dermal graft, demonstrating improvement in the curvature and adequate functional results without erectile dysfunction.

INTRODUCCIÓN

Marco Teórico

La elasticidad y la distensibilidad normales de todos los planos tisulares del pene son fundamentales para la función eréctil, la tumescencia y la rigidez del pene. Los tejidos deben expandirse en todas las dimensiones cuando el pene se ingurgita con sangre y, por último, los tejidos de la túnica albugínea y las fibras septales de los cuerpos cavernosos se estiran hasta los límites de su distensibilidad, momento en el cual la tumescencia se convierte en rigidez. ⁽¹⁾

En el pene normal, los tejidos muestran una elasticidad simétrica y la erección es recta. Cuando existe una curvatura peniana, se encuentra una asimetría relativa en una de las caras del pene erecto, 0 que en ciertos casos se debe a una menor distensibilidad de una cara de la túnica albugínea o a un acortamiento anterior excesivo de uno de los lados de los cuerpos eréctiles. ⁽¹⁾

Las curvaturas del pene pueden ser congénitas o adquiridas. También existe cierto nivel de confusión en relación con el uso habitual de la frase curvatura congénita del pene. El traumatismo que ocasiona una curvatura adquirida casi siempre se asocia con el coito, por lo general no se identifican casos de curvatura adquirida del pene antes de la pubertad. ⁽¹⁾

Las curvaturas adquiridas del pene siempre suceden a un traumatismo del pene. Muchos de estos casos se asocian con enfermedad de Peyronie, que también se estima que estaría relacionada con un traumatismo peniano durante el coito. ⁽¹⁾

Algunos pacientes presentan antecedentes de uretrotomía interna, en los cuales la incisión se extendió fuera de la uretra y el

cuerpo esponjoso y comprometió la túnica de los cuerpos cavernosos, lo que indujo la formación de una cicatriz, lo suficientemente significativa como para provocar una curvatura. ⁽¹⁾

Definición:

La enfermedad de Peyronie es un trastorno progresivo y benigno del pene que provoca una curvatura anormal durante la erección. Fue observada en 1561 por Gabriele Fallopius y Andreas Vesalius, pero recibió su nombre en honor a François Gigot de la Peyronie, médico personal del rey Luis XV y cofundador de la Academia Real de Cirugía Francesa, quien fue el primero en describirla completamente en 1743. ⁽²⁾

La enfermedad se caracteriza por el desarrollo de una placa fibrosa en la túnica albugínea del pene, asociada a deformidad, dolor, disfunción eréctil y acortamiento peneano. Es la causa más frecuente de induración peneana adquirida. La túnica albugínea de los hombres jóvenes tiene abundante tejido elástico, que se pierde con los años, por lo que esta condición también se conoce como fibroesclerosis del pene, esclerosis cavernosa o induración plástica de los cuerpos cavernosos. ⁽³⁾

Se caracteriza por un trastorno de cicatrización de heridas que conduce a una alteración en la túnica albugínea del pene, resultando en una formación de placa debido a la deposición de colágeno y fibrina que ocurre después de una lesión en el pene. ⁽⁴⁾

La prevalencia de enfermedad Peyronie, se estima entre el 3 y el 9% y varía ampliamente según la población estudiada. ⁽⁴⁾ Estos datos siguen siendo limitados y variables debido a la falta de estudios estandarizados. La mayoría de estos estudios estiman la prevalencia de enfermedad Peyronie estudiando diferentes

grupos de edad y subgrupos específicos de individuos, como aquellos que buscan atención para la detección del cáncer de próstata, y no se basan en estudios poblacionales.

Etiología

Se requiere un conocimiento básico de la anatomía del pene para comprender la etiología y la fisiopatología de la enfermedad de Peyronie.⁽⁵⁾ El pene consta de dos cuerpos eréctiles, los cuerpos cavernosos, que recorren su longitud. Durante una erección, estas cámaras se llenan de sangre, aumentando el tamaño y la rigidez del pene. Cada cuerpo cavernoso posee una vaina de fibras elásticas, la túnica albugínea, compuesta principalmente por fibras de colágeno tipo 1. Los cuerpos cavernosos están separados por la fusión de la túnica albugínea en la línea media, formando un tabique que se inserta ventral y dorsalmente a lo largo del cuerpo del pene.

Aunque no es posible predecir con certeza quién desarrollará la enfermedad de Peyronie, parece ser más probable en hombres susceptibles que participan en actividades sexuales o no sexuales intensas, como ciertos deportes, que causan microtraumatismos peneanos. Se necesita más investigación para comprender mejor la verdadera patogénesis de la enfermedad de Peyronie y el papel de los factores genéticos y de otro tipo en su presentación clínica.⁽⁶⁾

Los factores de riesgo conocidos para la enfermedad de Peyronie incluyen:

TRASTORNOS DEL TEJIDO CONECTIVO

La enfermedad de Peyronie se asocia comúnmente con varias enfermedades fibroproliferativas, como la contractura de Dupuytren y la fascitis plantar, lo que sugiere una importante superposición fisiopatológica y genética entre estos trastornos fibrosantes

superficiales. Por ejemplo, en un estudio con 415 hombres con enfermedad de Peyronie, 89 (22,1%) presentaron contracturas de Dupuytren.⁽⁷⁾ Numerosos estudios han vinculado la enfermedad de Peyronie con otros trastornos fibróticos sistémicos, como la fibrosis pulmonar idiopática, la enfermedad ósea de Paget, la fibrosis retroperitoneal, la polifibromatosis y la esclerosis sistémica (esclerodermia).⁽⁷⁾

DIABETES

Los hombres con disfunción eréctil secundaria a diabetes tienen de 4 a 5 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad de Peyronie en comparación con la población general. Se cree que la diabetes agrava el proceso fibrótico asociado con la enfermedad de Peyronie, dificulta la cicatrización de heridas, disminuye la elasticidad de la túnica, empeora la nocicepción y aumenta la colagenización del tejido conectivo.⁽¹³⁾ Un mejor control de la glucemia tiende a mejorar los síntomas de la enfermedad de Peyronie. Los pacientes diabéticos que se someten a cirugía para la enfermedad de Peyronie tienen menos probabilidades de desarrollar una recurrencia de su curvatura peneana, pero son más propensos a tener disfunción eréctil posoperatoria. Estos pacientes también son más propensos a desarrollar una infección después de un implante de prótesis de pene.⁽¹³⁾

HISTORIA FAMILIAR

Los factores genéticos que contribuyen a la enfermedad de Peyronie son complejos.⁽⁷⁾ La evidencia sugiere un vínculo genético; el mecanismo exacto o los genes responsables aún no se han determinado. La literatura sugiere que podrían estar involucrados múltiples genes, incluido el HLA-B7, lo que confiere una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad de Peyronie.⁽⁹⁾

Hasta un 4% de los familiares de primer grado desarrollan la enfermedad.

HIPOGONADISMO

Los andrógenos desempeñan un papel esencial en la cicatrización de heridas al modular las metaloproteinasas de la matriz. (14) En el hipogonadismo masculino, este proceso normal de cicatrización se ve alterado, lo que podría aumentar el riesgo de enfermedad de Peyronie. Si bien el hipogonadismo puede aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Peyronie y la gravedad del trastorno, esta relación sigue siendo incierta debido a los resultados contradictorios de los estudios.

En un estudio, se detectó la enfermedad de Peyronie en el 74,4 % de los pacientes varones con hipogonadismo (definido como niveles séricos de testosterona <300 ng/dL).⁽¹⁵⁾ El grado de curvatura fue mayor en el grupo con hipogonadismo en comparación con los hombres con enfermedad de Peyronie y niveles normales de testosterona.⁽¹⁶⁾ Este efecto también se observó en varios otros estudios, pero fue refutado en otros, lo que lo convierte en una pregunta abierta y sin resolver que requiere mayor investigación.
(15-16)

LESIÓN DE PENE Y CIRUGÍA UROLÓGICA PREVIA

Una lesión previa en el pene es un fuerte predictor del desarrollo de la enfermedad de Peyronie. El traumatismo genital o perineal y las lesiones iatrogénicas, como el cateterismo uretral, la cistoscopia y la cirugía transuretral, se asocian a un mayor riesgo de enfermedad de Peyronie.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ Un estudio con 1011 pacientes informó que el 15,9% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical desarrollaron la enfermedad de Peyronie.⁽¹⁹⁾

En pacientes sin antecedentes conocidos de traumatismo o cirugía, pueden estar involucrados microtraumatismos asintomáticos repetidos derivados de la actividad sexual cuando no se puede determinar otra etiología.

FUMAR Y ALCOHOL

Existe cierta evidencia que sugiere que el tabaquismo está relacionado con la enfermedad de Peyronie, aunque la correlación entre la cantidad de tabaquismo y el riesgo no está clara. De igual manera, la literatura sobre el alcohol sigue siendo divisiva, con estudios contradictorios. Un estudio de Bjekic sugiere una fuerte correlación, pero un informe a mayor escala de La Pera et al. refuta dicha relación.⁽¹⁸⁾

FISIOPATOLOGÍA

Las hipótesis existentes llevan a pensar en un proceso inflamatorio de etiología multifactorial. Muchos estudios sostienen su origen en un mecanismo inmunogénico. Se cree que los miofibroblastos existentes en la túnica albugínea están aumentados en número, y son los precursores de la fibrosis. Estas células normalmente son destruidas por apoptosis en la túnica albugínea normal, proceso que no ocurre en la enfermedad de Peyronie.⁽⁴⁾

La teoría más relevante hoy en día es la del microtrauma, la cual afirma que los múltiples microtraumatismos que sufre el pene durante la actividad sexual, provocan una respuesta inflamatoria que evoluciona a fibrosis y a cambios en la matriz extracelular, como acumulación de colágeno, en individuos genéticamente predispuestos.⁽⁴⁾

Después del trauma de la túnica albugínea, se activa la cascada de coagulación por medio de las plaquetas, que llevan a la quimiotaxis de moléculas que se transforman en factor de

crecimiento beta (*Transforming Growth Factor Beta*, TGF- β), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (platelet-derived growth factor, PDGF), factor de necrosis tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha*, TNF α) e interleucina 1. Se ha demostrado que el aumento de la expresión de TGF-beta induce a la formación de placas fibrosas en ratas. ⁽⁴⁾

La fibrina depositada actúa como matriz. Las células inflamatorias, como los neutrófilos y posteriormente los macrófagos, comienzan su acción antiinflamatoria infiltrando el área. La presencia de estas células perpetúa la respuesta inflamatoria y estimula la liberación de los factores de crecimiento. Los estudios recientes afirman que en la enfermedad de Peyronie existe un desequilibrio de los factores profibróticos y antifibróticos. ⁽⁴⁾

Se ha relacionado con otros procesos inmunológicos, como la diabetes mellitus, de la cual es una consecuencia. El tiempo que transcurre desde el inicio de la placa hasta la estabilización de la misma, varía de 2 a 6 años. ⁽²⁰⁾

Sistema de clasificación clínica propuesto para la enfermedad de Peyronie

Trost, Mulhall y Hellstrom propusieron un sistema de clasificación clínica útil, basado en la evidencia, para la enfermedad de Peyronie y la curvatura peneana, que se extiende más allá de las fases aguda y crónicas tradicionales. ⁽²⁾ Este sistema, denominado clasificación PTNM, abarca cuatro elementos: enfermedad de Peyronie (P), traumatismo (T), componentes no relacionados con Peyronie (N, que incluye problemas congénitos o madurativos) y modo (M, que se refiere a las fases activa y crónica). ⁽²⁾

El dolor se utiliza a menudo para diferenciar las fases aguda y crónica de la enfermedad

de Peyronie. Sin embargo, al desarrollar el sistema de clasificación PTNM, se observó que el dolor no coincidía de forma fiable con la progresión de la enfermedad. ⁽²⁾

El sistema de clasificación categoriza la enfermedad de Peyronie en cuatro subtipos según sus características clínicas: clásica, calcificante, recurrente o remitente y progresiva. ⁽²⁾

Enfermedad de Peyronie calcificante: Esta enfermedad se caracteriza por una calcificación de la placa de moderada a grave (>1 cm). Los pacientes con esta enfermedad tienen una mayor probabilidad que el promedio de experimentar progresión de la enfermedad, dolor y hendiduras o deformidades en reloj de arena. Después de un año, tres cuartas partes de estos pacientes desarrollan una enfermedad clínicamente estable. La enfermedad calcificante estable se define como un periodo de al menos 12 meses desde la presentación original de la enfermedad y sin cambios clínicos significativos en la curvatura, los síntomas o las deformidades del pene durante los últimos 3 meses o un período continuo de estabilidad clínica de al menos 6 meses.

Enfermedad progresiva: Esta enfermedad incluye casos en los que los pacientes refieren un empeoramiento notable de sus síntomas a los 3 meses o más desde su presentación inicial. La estabilidad de la enfermedad a los 3 meses sugiere que el paciente no tiene el subtipo progresivo. Los pacientes con este subtipo suelen presentar curvaturas peneanas más severas, períodos más cortos de estabilidad relativa, tasas más altas de hendiduras más severas del cuerpo del pene, deformidades en reloj de arena, pérdida de longitud del pene, calcificación y molestias. La estabilidad se desarrolla en tres cuartas partes de los pacientes con enfermedad progresiva

después de 14 meses. La enfermedad estable y progresiva se define como al menos 12 meses desde la presentación original de la enfermedad y sin cambios clínicos significativos en la curvatura, los síntomas o las deformidades del pene durante los últimos 3 meses o un período continuo de estabilidad clínica de al menos 6 meses.

Enfermedad de Peyronie recurrente o remitente: Esta enfermedad describe casos en los que el trastorno parece reactivarse tras un período inicial de estabilidad de al menos 6 meses. Los pacientes con períodos de estabilidad más cortos probablemente presenten una progresión de la enfermedad. Los hombres con enfermedad recurrente o remitente tienden a ser más jóvenes y experimentan dolor durante un período más prolongado, con tasas relativamente bajas de hendiduras peneanas o deformidades en reloj de arena. Este subtipo representa aproximadamente el 12% de todos los pacientes con enfermedad de Peyronie. La mayoría (75%) desarrolla una enfermedad estable después de 12 meses. La enfermedad recurrente o remitente estable se define como un período de al menos 1 año desde la presentación original de la enfermedad y sin cambios clínicos significativos en la curvatura, los síntomas o las deformidades peneanas durante los últimos 3 meses o un período continuo de estabilidad clínica de al menos 6 meses.

Enfermedad clásica: Esta enfermedad es esencialmente un diagnóstico de exclusión para hombres que no cumplen los criterios de uno de los otros subtipos. Estos hombres tienden a ser algo mayores, presentan un mayor porcentaje de enfermedad crónica, son más propensos a usar inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y presentan regresión espontánea, siendo menos propensos a experimentar dolor o pérdida de longitud del

pene que los otros subtipos de la enfermedad de Peyronie. Alrededor del 75 % se estabiliza clínicamente después de 2 meses. La enfermedad de Peyronie clásica se considera estable después de 3 meses o más, sin cambios significativos en los síntomas, la curvatura ni las deformidades del pene.

Evaluación y diagnóstico del paciente

Actualmente, no existe un enfoque estandarizado para evaluar la enfermedad de Peyronie, y las herramientas de diagnóstico para su medición o evaluación son limitadas.⁽²¹⁾

La evaluación inicial incluye una historia clínica y sexual detallada, el inicio y el estadio de la enfermedad (aguda/activa vs. crónica/estable), el evento desencadenante (si se conoce), el dolor peneano, el número, la ubicación y la consistencia de las placas, la naturaleza y el grado de curvatura, y el nivel subjetivo general de capacidad sexual.⁽²¹⁾ La enfermedad activa se define como la aparición reciente de síntomas, erección dolorosa y empeoramiento progresivo de la curvatura peneana. La resolución del dolor y la estabilidad de la curvatura normalmente ocurren dentro de los 12 a 24 meses posteriores al inicio de los síntomas. El criterio bien aceptado de enfermedad estable es no tener síntomas progresivos durante al menos 3 meses.

Se debe realizar una exploración física más completa para identificar otras zonas con posibles cambios fibróticos, como manos y pies. Se debe preguntar al paciente si tiene antecedentes personales o familiares de otros trastornos fibróticos, como la enfermedad de Dupuytren.

La función sexual y la rigidez del pene pueden evaluarse con mayor detalle mediante

el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF) y una escala numérica de la Escala de Dureza de la Erección, respectivamente. Cabe plantearse una pregunta importante: “¿Podría mantener una relación sexual completa si no tuviera ninguna deformidad del pene?”.

Es importante evaluar exhaustivamente cuatro características importantes de la enfermedad: (1) curvatura peneana, (2) indentación/deformidad en reloj de arena, (3) placa peneana y (4) acortamiento peneano. Estos cuatro aspectos de la enfermedad guiarán el plan de tratamiento final. La ecografía Doppler peneana está indicada para cualquier paciente con Enfermedad de Peyronie que desee un tratamiento invasivo. Es fundamental obtener información de bajo umbral preoperatorio en quienes reportan curvatura significativa, placas peneanas palpables y ausencia de erecciones recientes.

Se deben incluir preguntas adicionales para investigar el impacto en la calidad de vida y la angustia causada por la enfermedad de Peyronie. Hellstrom et al. validaron un cuestionario específico, el Cuestionario de la Enfermedad de Peyronie (PQD), un instrumento de autoinforme de 15 preguntas compuesto por tres dominios esenciales: (1) síntomas psicológicos y físicos, (2) dolor peneano y (3) molestias sintomáticas. Este cuestionario permite a los profesionales clínicos evaluar y monitorear los síntomas, así como cuantificar el impacto psicosexual de la Enfermedad de Peyronie.⁽²¹⁻²²⁾

El examen estándar consiste en la palpación del pene flácido durante el estiramiento para identificar el número, la ubicación y la extensión de las placas. Esta maniobra se realiza sujetando el glande y tirando de él en un ángulo de 90° alejándolo del pubis. La longitud del pene estirado se mide desde el pubis hasta la corona dorsalmente.

La evaluación de la deformidad del pene en estado erecto es un paso importante hacia la decisión terapéutica. Las fotografías tomadas en casa, como describe Kelami, deben incluir autofotografía del pene erecto desde arriba, los lados y la cara final. Esta puede ser una herramienta útil para obtener una impresión general de la Deformidad del Pene. Sin embargo, debido a que no puede representar y medir con precisión una deformidad tridimensional, su valor ha sido controvertido.⁽²²⁾ El método más preciso es una erección inducida después de una inyección vasoactiva en el consultorio. Esto permite la medición objetiva de la longitud del pene, el grado de curvatura, así como la identificación de deformidades peneanas adicionales, como defectos de reloj de arena o de bisagra. El uso de una ecografía dúplex peneana de rutina con estimulación farmacológica puede ser útil. El objetivo es obtener parámetros de flujo vascular peneano y evaluar las características de la placa.⁽²³⁾ La ecografía Doppler peneana es crucial en la evaluación de pacientes con enfermedad de Peyronie de alto riesgo, ya que entre el 23 % y el 60 % presentan disfunción venooclusiva, entre el 19 y 25% presentan curvaturas > 60° y son candidatos a procedimientos de incisión e injerto de placa, ya que estos pueden aumentar el riesgo de disfunción eréctil después de la cirugía.⁽²²⁾ Estos criterios son cruciales para la toma de decisiones en el paciente potencialmente quirúrgico.

TRATAMIENTO Y MANEJO

La angustia del paciente por sus síntomas, su nivel de preocupación y su disposición a someterse a diversos tipos de tratamiento deben considerarse plenamente en el proceso de toma de decisiones, además de cualquier medida objetiva de la curvatura y la función

eréctil. Se debe ofrecer a las pacientes expectativas razonables sobre los resultados de los diversos tratamientos disponibles. Se les debe ofrecer apoyo psicológico y asesoramiento según corresponda. ⁽²⁾

Tratamiento no quirúrgico

En el tratamiento no quirúrgico de la enfermedad de Peyronie se utilizan diversas terapias orales, mecánicas e inyectables. La terapia oral, los dispositivos de erección por vacío y la tracción peneana pueden emplearse en la fase aguda temprana de la enfermedad y posteriormente en la fase crónica. La terapia intralesional generalmente se limita a la fase crónica, cuando la lesión está estable. ⁽²⁾

Sin embargo, muy pocas de estas terapias están respaldadas por ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y bien diseñados. Entre los obstáculos para contar con buena literatura que respalde los tratamientos no quirúrgicos se incluyen el bajo número de pacientes incluidos en los estudios (lo que resulta en una baja significación estadística), la amplia heterogeneidad de los tratamientos, la aleatorización inadecuada, la falta de grupos control con placebo, la falta de mediciones objetivas antes y después del tratamiento, la duración variable o no especificada del seguimiento, y los criterios de valoración inconsistentes o indefinidos. ⁽²⁾

Como resultado, la evidencia que respalda muchos tratamientos orales y no quirúrgicos es insuficiente, ya que los ensayos existentes generalmente tienen una calidad metodológica deficiente y no son concluyentes.⁽²⁾ Algunos de los otros problemas metodológicos en los estudios publicados incluyen:

- No utilizar la terapia de inyección intracavernosa para maximizar la erección para medir la curvatura de manera confiable.

- Las mediciones del tamaño de la placa generalmente son inexactas, excepto en los estudios de resonancia magnética, que rara vez se realizan en estudios de la enfermedad de Peyronie.
- El dolor de pene es autolimitado, lo que lo convierte en un indicador poco confiable de la progresión de la enfermedad.
- La relación entre la disfunción eréctil y la enfermedad de Peyronie es compleja de medir objetivamente o cuantificar.
- La satisfacción del paciente, posiblemente la estadística de resultados más útil, rara vez se aborda o se informa.

Terapia oral

La terapia oral es muy solicitada por los pacientes, pero no existen suficientes estudios aleatorizados, controlados y de alta calidad que justifiquen el uso rutinario de cualquier tratamiento oral para la enfermedad de Peyronie. La mayoría de los estudios son pequeños, de corta duración, carecen de grupos control y utilizan protocolos de tratamiento no estandarizados. Todo este uso de terapia oral se realiza fuera de indicación. Se debe informar plenamente a los pacientes que solicitan tratamiento oral sobre la falta de evidencia suficiente y creíble de su eficacia.

Los médicos pueden ofrecer agentes antiinflamatorios no esteroideos para ayudar a controlar el dolor, pero más allá de eso, no existen terapias alternativas clínicas no aprobadas que hayan demostrado de manera concluyente eficacia en comparación con el placebo.⁽²⁾ A pesar de esto, muchos pacientes están desesperados por terapias no quirúrgicas, lo que pone una presión significativa sobre los médicos para que brinden tratamientos, incluso si hay poca evidencia que respalde algún beneficio real.

Las pautas actuales de la AUA y la CUA no recomiendan la terapia oral con vitamina E, tamoxifeno, procarbazona, ácidos grasos omega-3 o una combinación de vitamina E con L-carnitina debido a la falta de eficacia documentada o la ineficacia comprobada. Los estudios han examinado todos estos medicamentos potenciales, y algunos muestran resultados prometedores, aunque la mayoría son estudios de casos no aleatorizados, de bajo volumen y no controlados.

A continuación, se analizan brevemente algunos de los agentes orales más populares y prometedores para la enfermedad de Peyronie.

Monoterapia con antioxidantes: No se ha demostrado que la monoterapia con antioxidantes ofrezca ningún beneficio significativo y no se recomienda según las directrices de la AUA. Sin embargo, la combinación de antioxidantes y otras terapias no quirúrgicas ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie, con la desaparición completa de las placas reportada en algunos casos.²⁾ Los antioxidantes utilizados incluyen silimarina, propóleo, arándano, vitamina E, silimarina y ginkgo biloba, pero no se han determinado la combinación, duración ni dosis óptimas. Si bien son prometedores, los datos disponibles sobre la terapia con antioxidantes son extremadamente limitados, con una grave falta de ensayos controlados con placebo que limita su uso más generalizado.⁽²⁾

Coenzima Q10: La coenzima Q10 es un cofactor bioquímico liposoluble y antioxidante. Existen pocos estudios sobre su uso en la enfermedad de Peyronie, pero parece ofrecer buenos resultados con mínimos efectos adversos. Se ha sugerido una dosis de 300 mg. Las directrices de la AUA no recomiendan

la coenzima Q10 debido a la falta de evidencia, pero la CUA ha sugerido que podría ofrecerse como una opción de tratamiento razonable. (2) Para más información, consulte el recurso complementario de *StatPearls*, “Coenzima Q10”.

Colchicina: La colchicina regula positivamente la actividad de la colagenasa, a la vez que inhibe la deposición de colágeno y la fibrosis. Estudios no controlados han indicado un beneficio en aproximadamente un tercio de los pacientes, pero un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo no mostró ningún beneficio en comparación con placebo. Muchos pacientes no toleran la colchicina debido a efectos adversos gastrointestinales. Las directrices de la CUA indican que, a pesar de la evidencia limitada disponible, la colchicina puede considerarse para uso clínico. Para más información, consulte el recurso complementario de *StatPearls*, “Colchicina”.

Pentoxifilina: La pentoxifilina reduce la inflamación al bloquear el TGF- β 1, que interfiere con la producción de colágeno tipo I. Un único ensayo controlado aleatorizado mostró una mejora significativa en la curvatura del pene de 23° en el 33% de los pacientes, y un pequeño estudio retrospectivo (sin un grupo de control) mostró una mejora significativa en el tamaño de la placa y la curvatura del pene, pero se requieren más estudios y confirmación adicional antes de que la terapia con pentoxifilina pueda recomendarse de forma rutinaria. Existe cierta evidencia de que puede ser útil en la terapia de combinación multimodal. La dosis típica es de 400 mg 3 veces al día. Las pautas de la CUA indican que la pentoxifilina puede considerarse para uso terapéutico a pesar de los datos limitados disponibles sobre su efectividad. Consulte el recurso complementario de *StatPearls* “Pentoxifilina”, para obtener más información. ⁽²⁾

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5: Existe evidencia preliminar de que el tadalafilo diario (5 mg) puede ralentizar significativamente la progresión de la curvatura del pene en pacientes con enfermedad de Peyronie si se inicia de forma temprana. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 inhiben la deposición de colágeno al bloquear la degradación del GMP cíclico y reducir el dolor. ⁽²⁵⁾

La razón de su uso es que al aumentar y preservar el GMP cíclico, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 estimulan la producción de óxido nítrico y bloquean la síntesis de colágeno al tiempo que inducen la apoptosis de fibroblastos y reducen la diferenciación miofibroblástica.

Se ha demostrado que la terapia combinada con inyecciones intralesionales de colagenasa de *C. histolyticum* mejora los resultados. ⁽²⁶⁾

Estudios experimentales in vitro sugieren una relación sinérgica entre los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y las estatinas para retardar la transformación de los fibroblastos de la túnica albugínea en miofibroblastos, reduciendo así la progresión de la fibrosis en la enfermedad de Peyronie. ⁽²⁷⁾

Aunque prometedores, no existen ensayos publicados, doble ciego, a gran escala y controlados con placebo que respalden el uso rutinario de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 para la enfermedad de Peyronie. Sin embargo, las directrices de la Asociación Europea de Urología permiten su uso en todas las fases de la enfermedad, y los pacientes pueden experimentar beneficios, especialmente en la disfunción eréctil asociada. ⁽²⁸⁾

Paraaminobenzoato de potasio: También conocido como potaba. Se cree que este

fármaco tiene propiedades antifibróticas y antiinflamatorias, y se ha demostrado que inhibe la formación de colágeno in vitro. El paraaminobenzoato de potasio puede ser útil en pacientes con una curvatura de 30° o menos, pero no hay evidencia clara de un beneficio significativo en otros casos. Estudios aleatorizados no muestran mejoría con respecto al placebo. El tratamiento consiste en administrar una gran cantidad de comprimidos, con un total de 12 g, de 4 a 6 veces al día, lo que provoca importantes efectos adversos gastrointestinales que la mayoría de los pacientes no toleran bien. El paraaminobenzoato de potasio no está recomendado por la AUA ni la ICSM, pero sí está permitido por la CUA y la EAU basándose en dos estudios que sugieren su eficacia.

Vitamina E: es posiblemente el agente oral más recomendado para la enfermedad de Peyronie debido a su capacidad para reducir la actividad de los radicales libres y el estrés oxidativo en las heridas. ⁽²⁾ Sin embargo, ningún estudio ha demostrado un beneficio clínico significativo de la vitamina E en la enfermedad de Peyronie, incluyendo un metaanálisis reciente y un ensayo controlado aleatorizado. Por lo tanto, las directrices actuales de la AUA, la ICSM, la EAU, la CUA y el currículo básico de la AUA sobre la enfermedad de Peyronie no recomiendan su uso. Para más información, consulte el recurso complementario de StatPearls, “Vitamina E”.

Terapia de ondas de choque extracorpóreas: esta terapia es eficaz para aliviar el dolor, pero ha fracasado sistemáticamente en demostrar algún beneficio en la longitud, curvatura o deformidad del pene en varios estudios. El tratamiento altera las placas de Peyronie directamente, causando una remodelación tisular posterior. ⁽²⁾ La terapia de ondas de choque extracorpóreas también

puede aumentar la vascularización en la túnica a partir de una reacción inflamatoria localizada, que regula positivamente la actividad de los macrófagos, lo que resulta en la reabsorción de las calcificaciones de la placa.⁽²⁾ La terapia de ondas de choque extracorpóreas parece eficaz para tratar el dolor, pero no tiene un impacto clínico significativo en la curvatura del pene o el tamaño de la placa. La adición diaria de tadalafilo (5 mg) puede ayudar a los pacientes con enfermedad de Peyronie que también tienen disfunción eréctil.

La terapia de ondas de choque extracorpóreas está permitida para el control del dolor según las directrices de la AUA, que solo le otorgan una recomendación débil y condicional. La razón de esta modesta recomendación es que existen otros tratamientos disponibles para tratar las molestias peneanas; el dolor es autolimitado y desaparece sin tratamiento con el tiempo, y obtener la terapia de ondas de choque extracorpóreas puede ser difícil y costoso. También existe preocupación por posibles efectos adversos, como el aumento de la cicatrización tardía y la disfunción eréctil. La terapia de ondas de choque extracorpóreas solo está aprobada para el control del dolor según las directrices de la CUA, la EAU y la ICSM.

Terapia de inyección intralesional:

La terapia de inyección intralesional es una opción no quirúrgica viable para el tratamiento de la enfermedad de Peyronie y, por lo general, constituye el siguiente paso del tratamiento cuando fracasan las terapias orales y de manipulación (tracción) más sencillas. Sin embargo, suele ser ineficaz si las placas están calcificadas, si hay una pérdida significativa del volumen del pene, si se presentan deformidades en reloj de arena, hendiduras del cuerpo del pene o si la curvatura es $>90^\circ$. Todas las inyecciones

intralesionales se utilizan únicamente en la fase estable o crónica de la enfermedad de Peyronie, con algunas excepciones, como se ha indicado.

Esta terapia suele combinarse con una cuidadosa manipulación manual y modelado por parte del médico y el paciente para reducir la curvatura peneana. La terapia de inyección intralesional generalmente se recomienda en pacientes con una curvatura entre 30° y 90° que mantienen una función eréctil intacta. Esta terapia también se sugiere para pacientes que no desean cirugía y para quienes las terapias menos invasivas han resultado ineficaces o no son adecuadas. Es poco probable que los pacientes con indentaciones en el cuerpo del pene, efecto bisagra, deformidades en reloj de arena y mejoras en la curva después del tratamiento de $<15^\circ$ estén satisfechos con la terapia intralesional y, en última instancia, es probable que se sometan a cirugía.

La dexametasona es un agente antiinflamatorio e inmunosupresor esteroide ampliamente utilizado.⁽²⁾ Un ensayo aleatorizado doble ciego no demostró ningún beneficio de las inyecciones intralesionales de dexametasona en cuanto a la curvatura del pene o el tamaño de la placa.⁽²⁾ Sin embargo, este estudio solo incluyó a pacientes con enfermedad crónica y excluyó a aquellos en la fase aguda, donde, posiblemente, el tratamiento antiinflamatorio con inyecciones de dexametasona podría haber sido más eficaz.

La metilprednisolona es otro antiinflamatorio esteroideo que se utiliza con frecuencia para la artritis, el asma y las reacciones alérgicas.⁽²⁾ En un estudio prospectivo de un solo brazo, no aleatorizado, 48 pacientes con enfermedad de Peyronie en fase aguda recibieron inyecciones intralesionales de metilprednisolona a dosis bajas.⁽²⁾ El tamaño de la placa y otros síntomas

de la enfermedad de Peyronie mejoraron, y no se observaron efectos adversos. Las directrices de la AUA, la CUA ni la EAU no recomiendan las inyecciones intralesionales de dexametasona ni de metilprednisolona.

Las directrices de la AUA establecen que los médicos pueden ofrecer terapia de inyección intralesional con colagenasa de *C. histolyticum*, interferón-alfa-2b o verapamilo. Sin embargo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) solo ha aprobado la colagenasa para el tratamiento de la enfermedad de Peyronie. Se recomienda la anestesia local con bloqueo peneano para controlar el dolor antes del tratamiento.

Inyecciones intralesionales de colagenasa de *C. histolyticum*: Estas inyecciones son el único tratamiento aprobado por la FDA para la enfermedad de Peyronie. La colagenasa ha demostrado su capacidad para disolver enzimáticamente el exceso de tejido fibroso. La colagenasa fue aprobada por la FDA en diciembre de 2013 y también ha sido aprobada por la CUA, la EAU, Health Canadá y la ICSM.

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario conversar detalladamente con el paciente sobre los posibles efectos adversos y riesgos, como hematomas en el pene, inflamación, dolor, fracaso del tratamiento y rotura de cuerpos. Afortunadamente, las fracturas de pene y las roturas de cuerpos son bastante infrecuentes, con un riesgo relativo <1% en series extensas. Estas roturas ocurren dentro de las dos semanas posteriores a la inyección de colagenasa y se asocian con erecciones matutinas (nocturnas) y relaciones sexuales. Se recomiendan cuatro semanas de abstinencia sexual después de cada ciclo de terapia para minimizar el riesgo de lesiones. La técnica estándar recomendada se describe a continuación:

La colagenasa (0,58 mg) se inyecta lateralmente, de lado a lado, a través de la placa fibrosa, donde la curvatura es más aguda. Cada ciclo de terapia incluye dos sesiones de inyección independientes, con un intervalo de uno a tres días. Varios días después de la segunda inyección de cada ciclo, el profesional sanitario realiza el moldeado, doblado y modelado manual.

Se le indica al paciente que realice modelado diario en casa durante las siguientes 6 semanas, tras lo cual estará listo para el siguiente ciclo de terapia con 2 sesiones de inyección más. Se recomiendan cuatro ciclos completos de terapia, con 6 semanas de diferencia, durante 24 semanas.

Las inyecciones de colagenasa deben usarse con precaución en placas dorsales y no en lesiones ventrales debido al potencial daño a estructuras subyacentes críticas.⁽²⁾ Las placas calcificadas responden con menor eficacia en comparación con las lesiones fibrosas puras sin calcificaciones, aunque se han reportado algunos casos exitosos.

Un estudio de 2021 con 296 pacientes con enfermedad de Peyronie mostró que dos tercios de los hombres que no lograron una mejora de al menos 10° (o 20 %) en la curvatura del pene tras los dos primeros ciclos de terapia pudieron alcanzar este umbral tras completar los dos tratamientos finales. Los pacientes que no responden a un ciclo completo de terapia con inyecciones intralesionales de colagenasa de *C. histolyticum* podrían beneficiarse de repetirla. No se ha observado ningún beneficio adicional con la terapia adicional si los dos primeros protocolos completos no tuvieron éxito.

Se han propuesto protocolos abreviados modificados que utilizan un solo vial (0,9

mg) para cada tratamiento de inyección, administrado en tres ciclos de terapia a intervalos mensuales, y sustituyen el modelado clínico por la manipulación del paciente y el estiramiento del pene en casa. Los resultados parecen similares a los del protocolo de tratamiento estándar.

La eficacia de la terapia de inyección intralesional de colagenasa de *C. histolyticum* se ha demostrado en numerosos estudios. En general, tres cuartas partes de los hombres tratados con inyecciones intralesionales de colagenasa pueden esperar al menos un 25% de mejora en su curvatura peneana, con una mejora promedio del 34%. Un buen respondedor típicamente observa una reducción en la curvatura de aproximadamente 15°/34% (angulación basal: 30° a 60°) o 25,5°/23% (angulación basal: 61° a 90°).

El predictor más significativo del éxito de la terapia con colagenasa es el grado de curvatura basal, y el mayor porcentaje de beneficio se observa en pacientes con una curvatura de 60° o más. La buena función eréctil, la ausencia de calcificaciones de la placa y la enfermedad estable durante 2 años son buenos predictores de resultados favorables.

La terapia intralesional con colagenasa de *C. histolyticum* para la enfermedad de Peyronie ofrece índices de satisfacción general del paciente de entre el 50 % y el 67% un año después del tratamiento. La satisfacción a largo plazo es algo menor, del 42,5%. Recientemente, varios estudios han examinado el uso de inyecciones intralesionales de *C. histolyticum* durante la fase aguda de la enfermedad, y todos han demostrado una buena eficacia. El uso de inyecciones de colagenasa peneana no contraindica la corrección quirúrgica posterior si los resultados finales de la terapia intralesional no son satisfactorios.

La combinación de inyecciones de colagenasa con terapias mecánicas, como dispositivos de erección al vacío o tracción peneana, parece razonable, es recomendada por algunos expertos y ha demostrado ciertos beneficios, pero faltan estudios definitivos. Un estudio de 2019 mostró el potencial de combinar inyecciones intralesionales de colagenasa de *C. histolyticum* con terapia de tracción. El grupo de tratamiento combinado demostró una mejora sustancial en la curvatura del 49% (33,8°) y una longitud peneana adicional de 1,9 cm en comparación con el grupo de terapia con colagenasa únicamente, que tuvo una reducción del 31 % (20,3°) en la curvatura, pero ningún beneficio en la longitud peneana. La adición de un inhibidor de la fosfodiesterasa también ha mostrado algunos beneficios adicionales.

Los factores predictivos negativos de la terapia con colagenasa incluyen:

- Una deformidad de reloj de arena
- Indentación o estrechamiento basal del cuerpo del pene
- Disfunción eréctil
- No recibir los 4 ciclos de terapia
- Efecto bisagra
- Curvatura inicial >60°
- Menos de 2 años de duración
- Pandeo del pene
- Calcificaciones de la placa de Peyronie

Las directrices de la AUA y la CUA dan a la terapia de inyección de colagenasa de *C. histolyticum* una recomendación moderada basada en evidencia de grado B (moderada), y está aprobada por la Agencia

Europea de Medicamentos y la EAU. Sin embargo, a pesar de su eficacia reconocida y las recomendaciones de las directrices, la colagenasa de *C. histolyticum* puede no estar disponible en la Unión Europea, Bélgica, Austria, Australia, Canadá o muchos mercados asiáticos debido a su alto costo, baja utilización, baja demanda y problemas de reembolso de seguros o del gobierno.

Ácido hialurónico: un glicosaminoglucano no sulfatado de origen natural que se encuentra normalmente en la piel y en muchos otros tejidos corporales, incluyendo los cuerpos cavernosos y la túnica albugínea. El ácido hialurónico actúa como agente antiinflamatorio al modular la activación de las células inflamatorias y reducir la actividad fibroblástica, lo que reduce la cicatrización y la fibrosis. En varios estudios, las inyecciones intralesionales de ácido hialurónico han demostrado una mejora general de la curvatura de 5° a 10°, pero se utilizaron diferentes dosis, protocolos y duraciones de la terapia. El ácido hialurónico oral suplementario y las inyecciones intralesionales fueron más beneficiosos que las inyecciones de placa solas. La terapia intralesional con ácido hialurónico puede ser más beneficiosa en la fase aguda de la enfermedad de Peyronie.

Verapamilo: las inyecciones intralesionales para la enfermedad de Peyronie parecen ofrecer beneficios relativamente modestos en cuanto a la curvatura, pero proporcionan un buen control del dolor.⁽²⁾ La justificación del tratamiento con verapamilo radica en la evidencia de que inhibe la formación de fibroblastos, altera sus vías metabólicas, bloquea la producción de matriz extracelular y aumenta la actividad de la colagenasa y el anti-TGF- β .⁽²⁾ Aunque la mayoría de los estudios muestran un beneficio general modesto, los resultados son contradictorios;

el mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo no mostró ninguna mejora con respecto al placebo.

En general, los resultados de la terapia intralesional con verapamilo parecen inferiores a las inyecciones de colagenasa de *C. histolyticum*, ácido hialurónico o interferón alfa-2b. El dolor (10%-15%) y los hematomas (15%-25%) son los efectos adversos notificados con mayor frecuencia.⁽²⁾

Tracción peneana: La terapia de tracción peneana parece ser razonablemente eficaz para reducir la curvatura, pero no aumenta el grosor del pene. La razón es que el estiramiento lento y continuo del tejido fibroso puede resultar en una mayor longitud de las fibras, cambios en la matriz extracelular, un aumento de la mecanotransducción y la remodelación tisular gracias al aumento de la actividad de la colagenasa y las metaloproteinasas, como se ha utilizado con éxito en las contracturas de Dupuytren, un trastorno relacionado que implica un depósito anormal de colágeno que provoca la contracción fibrosa y la pérdida de elasticidad. Si no tiene éxito, aún existen otras modalidades de tratamiento.

Las directrices de la AUA no ofrecen ninguna opinión ni recomendación sobre la terapia de tracción peneana, citando la necesidad de más evidencia, pero el currículo básico de la AUA más reciente sobre la enfermedad de Peyronie afirma que el consenso general de estudios adicionales y más nuevos ha sugerido un beneficio modesto en la curvatura y la longitud de la tracción.⁽²⁾ Dada la evidencia disponible, la tracción peneana parece ser una opción de ensayo clínico razonable antes de considerar intervenciones quirúrgicas más invasivas, y se utiliza mejor como parte de un programa de tratamiento multimodal.

Verapamilo tópico: El verapamilo tópico se ha estudiado con resultados contradictorios. En un estudio, el verapamilo tópico no logró penetrar la túnica albugínea. Sin embargo, un estudio doble ciego con 18 hombres con enfermedad de Peyronie comparó el verapamilo tópico con un placebo y observó una resolución del dolor en el 88% y una disminución de la curvatura del pene en el 61% después de 3 meses. Lamentablemente, no se realizaron mediciones reales para una comparación objetiva. Otros estudios han sugerido un posible beneficio, pero la evidencia general es demasiado escasa, con muy pocos participantes, para ser concluyente.⁽²⁾

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico está indicado para pacientes con Enfermedad de Peyronie durante más de 12 meses que presentan una deformidad peneana significativa con deterioro de la función sexual. El objetivo de la cirugía es corregir la curvatura y permitir la penetración. Otros factores que justifican la cirugía son la calcificación y/o placa peneana extensa, el fracaso del tratamiento médico conservador y la preferencia del paciente.

Como se mencionó anteriormente, es fundamental documentar la enfermedad antes de la cirugía (anatomía del pene, ubicación y tamaño de las placas, grado de deformidad, longitud del pene y presencia de disfunción eréctil). Antes de la cirugía, se deben discutir los objetivos y riesgos, como la curvatura persistente o recurrente, la reducción de la longitud del pene erecto, la disminución de la rigidez y la disminución de la sensibilidad sexual. El objetivo es lograr que el pene esté funcionalmente recto.⁽²³⁾

Cada abordaje quirúrgico debe elegirse dependiendo de la complejidad de la

enfermedad de Peyronie, así como de los diferentes grados de afectación, por lo que la selección del procedimiento quirúrgico adecuado es el factor más importante que determina el éxito del tratamiento.⁽²³⁾

Las opciones quirúrgicas incluyen el tratamiento de la túnica albugínea, como el acortamiento de la túnica (p. ej. plicatura), el alargamiento de la túnica (p. ej. injerto) o la implantación de una prótesis de pene en pacientes con disfunción eréctil grave asociada (combinada o no con procedimientos adyuvantes para permitir la resolución de la deformidad).

PROCEDIMIENTOS DE ACORTAMIENTO DE TÚNICAS

El acortamiento del lado más largo y convexo del pene debe considerarse en pacientes con una longitud adecuada, sin deformidades complejas ni curvaturas severas, con buena función eréctil. También podría ofrecerse como opción de tratamiento para pacientes con curvaturas severas ($>60^\circ$) con una función eréctil y una longitud de pene adecuadas, que no deseen procedimientos más complejos.

Las ventajas de estos abordajes quirúrgicos, además de un tiempo quirúrgico más corto con un efecto mínimo en la erección, incluyen buenos resultados cosméticos y un enderezamiento efectivo. Las desventajas incluyen el acortamiento y la falta de corrección con la estética alterada de un reloj de arena o una bisagra. Nesbit et al. en 1965 fueron los primeros en describir el procedimiento.⁽²³⁾ Realizó una escisión elíptica para la eliminación de una porción de la túnica albugínea en el lado contralateral del defecto con cierre primario con sutura permanente.⁽²³⁾ Yachia modificó la técnica utilizando un principio de Heineke-Mikulicz

(una incisión vertical de espesor completo en la túnica albugínea contralateral al área de mayor curvatura y cerrada transversalmente sin eliminación de la túnica albugínea).⁽²³⁾

En 1985, Essed y Schroeder describieron la técnica de plicatura en forma de ocho con suturas no absorbibles, iniciando así las técnicas de imbricación en las que no era necesario incidir la túnica albugínea para corregir la Enfermedad de Peyronie.⁽²³⁾ Existe otra variante de la técnica sin incisión, la técnica de 16 puntos. La túnica albugínea se pliega con sutura permanente utilizando una sutura extendida tipo Lemberg, siguiendo cuatro puntos por plicatura.⁽²³⁾

Los resultados y los índices de satisfacción son similares a los de los procedimientos de incisión/escisión.

PROCEDIMIENTOS DE ALARGAMIENTO DE TÚNICA

En casos más graves, los pacientes con Enfermedad de Peyronie con pene corto, placa extensa o deformidades graves (>60°) o complejas requerirán un procedimiento de injerto. En el lado con la deformidad cóncava, se realiza una incisión en la placa, con o sin extirpación de una porción, y luego se utiliza un injerto para cerrarla. Dependiendo de la ubicación de la placa, puede ser necesaria la movilización del paquete neurovascular. Siempre se debe informar al paciente que en este tipo de procedimientos puede existir la posibilidad de movilización del paquete neurovascular, lo que puede provocar problemas de disfunción eréctil.⁽²³⁾

Devine *et al.* fueron los primeros en describir un procedimiento de injerto para la corrección de la curvatura de la Deformidad de Pene.⁽²³⁾ Desde entonces, se han utilizado diversos materiales de injerto.

No existe el material ideal para injertos. Debe ser fácil de manipular y suturar, flexible para permitir el estiramiento adecuado para la erección, rígido para prevenir la formación de aneurismas, fácil de conseguir, rentable y con mínima morbilidad. Los materiales disponibles actualmente se pueden clasificar en cuatro grupos:

- *Autoinjertos*: tomados del propio paciente, como dermis, vena safena, túnica albugínea, fascia lata y mucosa oral.
- *Alloinjertos*: de un donante humano fallecido, como fascia lata, duramadre y pericardio.
- *Xenoinjertos*: de un donante de una especie animal diferente, como pericardio bovino, submucosa del intestino delgado porcino y matriz de colágeno equino.
- Injertos sintéticos.
- Tenemos experiencia en la aplicación de esponjas de fibrinógeno y trombina humana para corregir defectos, con resultados favorables.

Los estudios fueron a menudo retrospectivos, realizados en un solo centro y no compararon diferentes tipos de injertos y biomateriales. En conclusión, no existe un único injerto que pueda recomendarse a los cirujanos.

Implantación de prótesis de pene

Cuando el paciente tiene la enfermedad de Peyronie asociada con disfunción eréctil refractaria al tratamiento médico, típicamente el tratamiento se basa en la colocación de una prótesis de pene. Tradicionalmente, se han reportado indicaciones formales para la

inserción de prótesis de pene en pacientes con Enfermedad de Peyronie. Los objetivos del tratamiento de la implantación de prótesis de pene son (1) restaurar la rigidez confiable del pene y (2) proporcionar un enderezamiento funcional del pene. La prótesis de pene más utilizada es la inflable, pero los estudios han demostrado una respuesta satisfactoria similar con el uso del modelo maleable. Las curvaturas pequeñas generalmente se corrigen solo con la colocación de la prótesis. Puede haber una necesidad de modelado del pene, realizado manualmente después de la colocación de la prótesis, que consiste en estirar el pene en una dirección contralateral a la curvatura y mantener durante 90.⁽²³⁾ Las curvaturas complejas que no responden a la técnica de modelado deben tratarse siguiendo los principios previamente expuestos de plicatura y/o injerto.⁽²³⁾

Con la llegada de Xiaflex (colagenasa de *Clostridium histolyticum*), se ha propuesto un nuevo paradigma de algoritmo de tratamiento quirúrgico. En 2011, Levine sugirieron que realizar una tracción externa antes de la colocación de una prótesis de pene inflable podría preservar y posiblemente aumentar la longitud erecta del implante después de la prótesis.⁽²³⁾ Garaffa *et al.* informaron sobre la posible necesidad de procedimientos de enderezamiento adicionales para corregir con éxito la curvatura residual después de la implantación de la prótesis de pene sola.⁽²³⁾ Por otro lado, Mulhall *et al.* demostraron que la terapia combinada de incisión de placa con colocación de prótesis de pene no sería la mejor opción para pacientes con Enfermedad de Peyronie y Disfunción Eréctil.⁽²³⁾ Las pautas de la EAU sobre la curvatura del pene recomendaron un procedimiento de injerto para pacientes con un grado de curvatura >60° o con una curvatura compleja, o en pacientes con una función eréctil

significativamente acortada, pero con buena (con o sin tratamiento farmacológico). En pacientes con disfunción eréctil refractaria a la farmacoterapia, la mejor opción es la inserción de una prótesis peneana inflable, con o sin un procedimiento concomitante de enderezamiento peneano, como modelado, plicatura o incluso injerto.⁽²³⁾ No obstante, a pesar de todas las opciones terapéuticas conservadoras, la corrección quirúrgica sigue siendo el tratamiento principal para esta afección.⁽²³⁾

Terapias restaurativas experimentales para la enfermedad de Peyronie

Se ha investigado la eficacia del plasma rico en plaquetas, la terapia con células madre y los tratamientos con láser en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie.⁽²⁾

Numerosos estudios sobre la terapia de inyección de plasma rico en plaquetas en el pene han reducido eficazmente la curvatura y el tamaño de la placa. La combinación de inyecciones percutáneas de plasma rico en plaquetas mediante tunelización con aguja y terapia de vacío externa ha mostrado resultados prometedores en un estudio piloto prospectivo y no aleatorizado. En este estudio, 54 pacientes con enfermedad de Peyronie se sometieron a 6 sesiones de tunelización percutánea con aguja e inyecciones simultáneas de plasma rico en plaquetas, seguidas inmediatamente de terapia de vacío externa. Los pacientes tratados mostraron una mejoría significativa, ya que el ángulo de curvatura medio mejoró de 45° al inicio a 30° después del tratamiento.⁽²⁾

Cuidados postoperatorios y de rehabilitación

A los pacientes quirúrgicos generalmente se les coloca un vendaje compresivo elástico

inmediatamente después del procedimiento. Este vendaje puede retirarse y reemplazarse por uno no constrictivo cuando sea apropiado, generalmente 6 horas después de la operación. Algunos recomiendan el uso de un dispositivo externo de erección al vacío varias veces al día durante 6 meses, comenzando 30 días después de la cirugía.⁽²⁾

Los pacientes que recibieron una prótesis de pene inflable deben inflar el dispositivo varias veces al día tan pronto como esto sea tolerable, generalmente de 4 a 6 semanas después de la cirugía.

RECOMENDACIONES

Se recomienda un seguimiento rutinario después de la reconstrucción quirúrgica cada 3 meses hasta que el pene esté completamente curado y estable, generalmente un año después de la cirugía. Las revisiones anuales posteriores suelen ser suficientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Campbell-Wash. Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters. UROLOGIA 10 edición, editorial panamericana 2015 Darren P. Sandean ; Stephen W. Leslie ; Saran Lotfollahzadeh. Enfermedad de Peyronie. National Library of Medicine Última actualización: 6 de octubre de 2024 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560628/>
- Angulo Moya LC, Garita Méndez EA, Salas Morgan JP. Enfermedad de Peyronie. Rev. Med. sinerg. [Internet]. 1 de abril de 2022 [citado 26 de mayo de 2025]; 7(4):e747. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/747>
- José Miguel Silva, Santiago Rodríguez, María Paula Sáenz. Actualización sobre la enfermedad de Peyronie. Pontificia Universidad Javeriana. Recibido: 25-02-10 Revisado: 23-06-10 Aceptado: 22-07-10.
- Nam HJ, Park HJ, Park NC. ¿Acentúa la deficiencia de testosterona los síntomas clínicos de la enfermedad de Peyronie Int J Urol. Noviembre de 2011; 18 (11):796-800. (PubMed)
- Nyberg LM, Bias WB, Hochberg MC, Walsh PC. Identificación de una forma hereditaria de la enfermedad de Peyronie con herencia autosómica dominante y asociación con la contractura de Dupuytren y antígenos de histocompatibilidad B7 con reactividad cruzada. J Urol. Julio de 1982; 128 (1):48-51. (PubMed)
- Allen-Brady KL, Christensen MB, Sandberg AD, Pastuszak AW. Agrupamiento familiar significativo de la enfermedad de Peyronie en familiares cercanos y lejanos. Andrología. Octubre de 2022; 10 (7):1361-1367. [Artículo gratuito de PMC (PubMed)]
- Gabrielsen JS. Enfermedad de Peyronie: ¿es genética o no? Transl. Androl Urol. Marzo de 2020; 9 (Supl. 2):S262-S268. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
- Patel DP, Christensen MB, Hotaling JM, Pastuszak AW. Disfunción eréctil y enfermedad de Peyronie: ¿Enfermedades genéticas? Eur Urol Focus. 15 de mayo de 2020; 6 (3):572-574. (PubMed)
- Herati AS, Pastuszak AW. La base genética de la enfermedad de Peyronie: Una revisión. Sex Med Rev. Enero de 2016; 4 (1):85-94. [Artículo gratuito de PMC (PubMed)]
- Agrawal V, Ellins E, Donald A, Minhas S, Halcox J, Ralph DJ. Disfunción vascular endotelial sistémica en la enfermedad de Peyronie. J Sex Med. Noviembre de 2008; 5 (11):2688-93. (PubMed)
- Meyers AL, Marquart MJ. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 28 de febrero de 2024. Fibromatosis plantar. (PubMed)
- Gianazza S, Belladelli F, Leni R, Masci F, Rossi P, Giancesini G, Maggio P, Zaffuto E, Salonia A, Carcano G, Dehò F, Capogrosso P. Desarrollo y tratamiento de la enfermedad de Peyronie en hombres diabéticos. Andrología. 2023 febrero; 11 (2): 372-378. (PubMed)
- Can O, Özbir S, Atalay HA, Çakır SS, Culha MG, Canat HL. Relación entre los niveles de testosterona y la enfermedad de Peyronie. Andrología. Octubre de 2020; 52 (9):e13727. (PubMed)
- Moreno SA, Morgentaler A. Deficiencia de testosterona y enfermedad de Peyronie: datos piloto que sugieren una relación significativa. J Sex Med. Junio de 2009; 6 (6):1729-1735. (PubMed)
- Mulhall JP, Matsushita K, Nelson CJ. Los niveles de testosterona no se asocian con la magnitud de la deformidad en hombres con enfermedad de

- Peyronie. *J Sex Med.* Agosto de 2019; 16 (8):1283-1289. [Artículo gratuito de PMC] (PubMed)
16. Carrieri MP, Serraino D, Palmiotto F, Nucci G, Sasso F. Estudio de casos y controles sobre los factores de riesgo de la enfermedad de Peyronie. *J Clin Epidemiol.* Junio de 1998; 51 (6):511-5. (PubMed)
 17. Bjekic MD, Vlajinac HD, Sipetic SB, Marinkovic JM. Factores de riesgo de la enfermedad de Peyronie: un estudio de casos y controles. *BJU Int.* Marzo de 2006; 97 (3):570-4. (PubMed)
 18. Tal R, Heck M, Teloken P, Siegrist T, Nelson CJ, Mulhall JP. Enfermedad de Peyronie tras prostatectomía radical: incidencia y predictores. *J Sex Med.* Marzo de 2010; 7 (3):1254-61. (PubMed)
 19. Mulcahy JJ, Wilson Sk. Management of Peyronie's disease with penile prostheses. *International Journal of Impotence Research.* 2002;14:384-8.
 20. Hellstrom WJ, Feldman R, Rosen RC, Smith T, Kaufman G, Tursi J. Molestias y distrés asociados con la enfermedad de Peyronie: validación del cuestionario de la enfermedad de Peyronie. *J Urol.* (2013) 190:627–34. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.090 Resúmen de PubMed | Texto completo de CrossRef | Google Académico
 21. Levine LA, Greenfield JM. Establecimiento de una evaluación estandarizada del hombre con enfermedad de Peyronie. *Int J Impot Res.* (2003) 15:S103–12. doi: 10.1038/sj.ijir.3901083 Resúmen de PubMed | Texto completo de CrossRef | Google Académico
 22. Frente. Reproducción. *Salud* , 8 de junio de 2022 Sec. Andrología. Volumen 4 - 2022 |<https://doi.org/10.3389/frph.2022.863844>
 23. Ferrini MG, Kovanecz I, Nolzco G, Rajfer J, González-Cadavid NF. Efectos del tratamiento a largo plazo con vardenafilo en el desarrollo de placas fibróticas en un modelo de rata con enfermedad de Peyronie. *BJU Int.* Marzo de 2006; 97 (3):625-33. (PubMed)
 24. Ilg MM, Stafford SJ, Mateus M, Bustin SA, Carpenter MJ, Muneer A, Bivalacqua TJ, Ralph DJ, Cellek S. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y los moduladores selectivos del receptor de estrógeno pueden prevenir, pero no revertir, la transformación de miofibroblastos en la enfermedad de Peyronie. *J Sex Med.* Octubre de 2020; 17 (10):1848-1864. (PubMed)
 25. Vernet D, Ferrini MG, Valente EG, Magee TR, Bou-Gharios G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Efecto del óxido nítrico en la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos en la placa fibrótica de Peyronie y en su modelo de rata. *Óxido Nítrico.* Diciembre de 2002; 7 (4):262-76. (PubMed)



LA SOMBRA DEL RETRASO INCIDENCIA CRECIENTE DEL CÁNCER TESTICULAR

The shadow of delay Growing incidence of testicular cancer

Marlyn Sharloth Meza Francisco^{1*}, Grecia Paola Rey Briceño^{*},
Geraldin Mendoza^{*}, José Rojas^{*}

Recibido: 12/05/26 Aprobado: 09/06/26

RESUMEN

Palabras clave:

Tumor testicular,
seminoma, no
seminoma,
autoexamen
testicular,
criptorquidia,
jornada
concientización

Estudio realizado en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño de Caracas Venezuela (Ene. 2024-May. 2025) analizó 30 pacientes con diagnóstico de tumor testicular primario, revelando una alta incidencia en el centro. Un hallazgo distintivo fue la edad media de 55 años, con un 43% de pacientes mayores, lo cual difiere de la epidemiología global y sugiere una particularidad de esta cohorte. Se reafirma la criptorquidia como factor de riesgo clave: el 20% de los pacientes la reportaron, y el 100% de ellos desarrolló seminoma clásico, el tipo histológico predominante. A pesar de un diagnóstico clínico eficaz, se observó un retraso significativo en la búsqueda de atención médica por parte de los pacientes (5 meses para casos localizados, hasta 2 años para avanzados). Esta tardanza en la consulta contribuyó a una mortalidad del 20%, una cifra alta atribuida a estadios avanzados y la falta de seguimiento oncológico por factores socioeconómicos. Crear campañas de concientización y conocimiento de la patología es clave crucial para buen pronóstico.

ABSTRACT

Keywords:

Testicular tumor,
seminoma,
non-seminoma,
testicular self-
examination,
cryptorchidism,
awareness
campaign

A study conducted at the Dr. Miguel Pérez Carreño Hospital in Caracas, Venezuela (January 2024–May 2025) analyzed 30 patients diagnosed with primary testicular tumors, revealing a high incidence at the center. A distinctive finding was the mean age of 55 years, with 43% of patients being older, which differs from the global epidemiology and suggests a particularity of this cohort. Cryptorchidism is reaffirmed as a key risk factor: 20% of patients reported it, and 100% of them developed classic seminoma, the predominant histological type. Despite effective clinical diagnosis, a significant delay in seeking medical care was observed (5 months for localized cases, up to 2 years for advanced cases). This delay in consultation contributed to a 20% mortality rate, a high figure attributed to advanced stages and the lack of oncological follow-up due to socioeconomic factors. Creating awareness campaigns and knowledge of the pathology is crucial for a good prognosis.

*Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas- Venezuela,
Correo-e: marlynSharlothm@gmail.com

ORCID:¹ [0009-0003-3803-4302](https://orcid.org/0009-0003-3803-4302)

INTRODUCCIÓN

El cáncer de testículo, aunque representa apenas el 1% de las neoplasias en varones y el 5% de todos los tumores urológicos, cobra una importancia capital debido a su marcada predilección por la población joven. Es la neoplasia sólida más frecuente en hombres entre los 15 y 35 años de edad, siendo la edad promedio al momento del diagnóstico de aproximadamente 33 años. Si bien afecta principalmente a esta franja demográfica, es crucial reconocer que alrededor del 6% de los casos se presentan en niños y adolescentes, y cerca del 8% en hombres mayores de 55 años.^{1,9,6}

Este escenario epidemiológico se ve complejizado por una tendencia global al alza en su tasa de incidencia, observada en numerosos países durante varias décadas, con un incremento predominantemente de los seminomas, y cuyas razones exactas aún no han sido plenamente identificadas por los expertos.^{4,6}

Desde una perspectiva patológica, los tumores de células germinales constituyen la inmensa mayoría de estos cánceres, comprendiendo la neoplasia *in situ*, el seminoma y el no seminoma. Este último, de comportamiento más agresivo, agrupa entidades como el teratoma, el carcinoma embrionario, el coriocarcinoma y los tumores del saco vitelino.^{7,10,12}

El diagnóstico de esta patología es eminentemente clínico y se inicia con una exhaustiva exploración física que incluye la palpación de ambos testículos, revelando con frecuencia una masa testicular indolora y de consistencia dura. Para complementar este proceso, se recurre a estudios como la ecografía escrotal, que posee una sensibilidad cercana al 100% reportando una masa

heterogénea, hiperecólica, bordes mal definidos con o sin calcificaciones, con captación doppler color a nivel intratesticular, y la determinación de marcadores tumorales séricos como la alfafetoproteína (AFP), la deshidrogenasa láctica (LDH) y la gonadotropina coriónica humana (B-HCG). Si bien la elevación de estos marcadores puede confirmar la malignidad en hasta el 90% de los casos y son vitales para el seguimiento y pronóstico, su negatividad no descarta la presencia de un tumor, obligando a una exploración intraoperatoria del testículo.^{3,5}

Además, la estadificación del cáncer se realiza mediante tomografías de tórax y abdomen. A pesar de la accesibilidad de estas herramientas, el diagnóstico puede verse significativamente retrasado debido a la renuencia o el desconocimiento del paciente a buscar atención médica oportuna, exacerbado por la naturaleza generalmente asintomática de la presentación inicial de la enfermedad. De hecho, estudios como los realizados en Estados Unidos han revelado que la autoexploración testicular, una medida clave para la detección precoz, se realiza con menos frecuencia de lo deseable debido a la falta de conciencia sobre su importancia.^{9,11,2}

Entre los factores de riesgo identificados se encuentran el síndrome de disgenesia gonadal, la criptorquidia (con un riesgo elevado de 3,7 a 7,5 veces), El manejo ideal de la criptorquidia es la orquidopexia (descenso quirúrgico del testículo al escroto) realizada en la infancia temprana, idealmente entre los 6 y 12 meses de edad, y antes de los 18 meses, cuando la orquidopexia se realiza de forma tardía, en la adolescencia o después, el efecto protector sobre el riesgo de cáncer testicular es limitado o nulo. Es decir, aunque el testículo se coloque en una posición más fisiológica, el daño celular que predispone al cáncer ya podría haberse producido debido a

la exposición prolongada a una temperatura inadecuada., las hipospadias, alteraciones del desarrollo sexual, antecedentes familiares de cáncer testicular (aumentando el riesgo de 3,1 a 6,3 veces en familiares de primer grado), cáncer previo en el testículo contralateral, y factores como el bajo peso al nacer, la exposición in utero a dietilestilbestrol (DES), mayor altura en la adultez, infertilidad y exposición a pesticidas.^{13,1,4}

A pesar de estos factores y el incremento en la incidencia, el cáncer de testículo se considera un paradigma de tumor curable en oncología, con tasas de supervivencia a cinco años que alcanzan el 95% para todos los estadios combinados, 99% para enfermedad localizada y 96% para enfermedad regional, y más del 80% incluso en casos metastásicos. El cáncer testicular es notablemente tratable, con un riesgo de mortalidad muy bajo, aproximadamente 1 en 5,000.^{6,2}

El manejo oportuno, que generalmente consiste en la orquiectomía radical y, según el estadio, quimioterapia adyuvante o disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, logra una tasa de curación superior al 70%. El tratamiento temprano no solo incrementa drásticamente las posibilidades de supervivencia, sino que también disminuye la necesidad de terapias más agresivas. Sin embargo, no se puede subestimar el papel fundamental del contexto social del paciente, ya que factores como el estatus social, cultural y económico, la distancia a los centros hospitalarios y el nivel educativo pueden influir decisivamente en la prontitud del diagnóstico y, por ende, en el pronóstico final de la enfermedad, determinando si esta se detecta en un estadio localizado o avanzado.^{8,12}

La presente investigación tiene como objetivo profundizar en estos aspectos, proporcionando una visión integral del

cáncer de testículo desde su epidemiología hasta las estrategias de manejo, resaltando la relevancia de la educación y el acceso equitativo a la salud.

DESARROLLO

Estudio descriptivo, observacional, cualitativo en el cual se ha llevado a cabo el seguimiento de pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de tumor testicular primario en el Hospital Dr. Miguel Perez Carreño, Caracas- Venezuela, tratados en el periodo enero 2024 a mayo 2025. En éste estudio, se excluyeron pacientes con tumores secundarios y menores de 15 años.

Se estudiaron 30 pacientes; en los cuales se recogieron datos epidemiológicos (edad, momento del diagnóstico), forma de presentación clínica (motivo de consulta, síntomas asociados), metodología diagnóstica (clínica, pruebas de imagen, marcadores tumorales), resultado del reporte anatomopatológico y tratamiento recibido.

Los pacientes estudiados contaban con edades comprendidas entre los 15 y 80 años (media 55), 9 pacientes (30%) menores de 35 años, 8 pacientes (27%) de 25-55 años, 13 mayores de 55 años (43%), la presencia de tumor testicular izquierdo se observó en 18 casos (60%) y 12 casos en el testículo derecho (40%).

En cuanto a comorbilidades y antecedentes; 6 pacientes (20%) refieren criptorquidia tratada quirúrgicamente en la adolescencia con orquidopexia. Diabetes mellitus 4 pacientes (13%). Hipertensión arterial 5 pacientes (16%) Resto sin antecedentes de importancia (16 pacientes 53%).

Por otra parte el diagnóstico se basó en la exploración física en la cual el total de la muestra contaba con características

clínicas de tumor testicular (masa palpable indurada, generalmente indolora, aumento o no de volumen testicular, y se asoció reporte ecográfico en el cual describía patología tumoral en los 30 pacientes (100%).

En lo referido al tratamiento médico quirúrgico. Se realizó orquiectomía inguinal radical con ligadura alta de cordón espermático a nivel anillo inguinal profundo en todos los pacientes en una media de 2-4 días de ser diagnosticados en nuestro centro, posteriormente son enviados a oncología médica para control y manejo multidisciplinario de patología.

En el 50% (15 pacientes) de los casos se encontraron tumores de células germinales; tipo seminomas clásico. Tumores no seminomatosos en 6 pacientes (20%) caracterizado por 4 Coriocarcinomas y 2 tumores saco vitelino, en 9 pacientes restantes (30%) el estirpe histológico arrojado es tumor mixto de células germinales.

Se reafirma la asociación entre pacientes con criptorquidia y estirpe histológico, lo cual arroja que el 100% de la muestra de pacientes con criptorquidia, es decir los 6 pacientes mencionados, se encontraron tumores de células germinales tipo seminoma clásico. En cuanto a los pacientes mayores de 55 años (13 pacientes, 43% del total de la muestra) los cuales en su naturaleza acarrea una rareza por ser los tumores testiculares más frecuentemente en adolescente y adulto joven se asocian a un estirpe histológico variado (6 pacientes presentaron tumores mixto de células germinales), 1 paciente con tumor de saco vitelino, y el resto 6 pacientes con seminoma clásico.

Se realizó tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis para estadificar la enfermedad en su mayoría realizada

posterior a la intervención quirúrgica, cabe destacar que desde la llegada del paciente a la institución y diagnóstico de patología clínico-ecográfico y toma de muestra de marcadores tumorales, el periodo es de 1 a 4 días para realización de orquiectomía radical. Se observó que 8 pacientes (26%) se encontraban con patología estadio III ya que tuvieron metástasis pulmonares y plastron retroperitoneal; 3 pacientes con tumores testiculares mixtos y 5 pacientes con tumor testicular no seminomatoso. El resto de los pacientes contaban con un estadio I en 73% (22 de los casos).

En el (73%) de los pacientes a los cuales se les diagnostica patologías localizadas, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la atención médica, es de 5 meses como media, no acuden antes por desconocimiento de la patología. Entre los síntomas reportados se encuentran: bulto indoloro en el testículo, aumento de volumen testicular, sensación de peso en los testículos, molestia en testículo afectado.

El tiempo en acudir a centro de salud, en el resto de los pacientes diagnosticados con estadio avanzado de la enfermedad (8 pacientes- 26%), oscila en 2 años, acudiendo por clínicas asociadas, como dolor abdominal con masa palpable, clínica respiratoria, debilidad generalizada, pérdida de peso y aumento volumen a nivel escrotal.

La mortalidad total de la muestra consta de un 20% de los casos, lo que se traduce en 6 pacientes. El estirpe histológico asociado a estos pacientes es: 3 casos tumores no seminomatosos (2 tumores saco vitelino, 1 coriocarcinoma), 2 tumores mixtos de células germinales, mayores de 55 años de edad (carcinoma embrionario, tumor seno endodérmico, seminoma, teratoma inmaduro) y 1 seminoma puro, estos pacientes con un

seguimiento de 6 meses post-operatorio, relacionados con patología avanzada de la enfermedad. Además, familiares refieren no acudir a control con oncología médica, relacionado con el tipo de cobertura de salud y el nivel socioeconómico del paciente.

CONCLUSIONES

Este estudio descriptivo de 30 pacientes con diagnóstico de tumor testicular primario, atendidos en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño de Caracas-Venezuela, en el período comprendido entre enero de 2024 y mayo de 2025, ofrece una valiosa perspectiva sobre el perfil epidemiológico, clínico e histopatológico de esta patología. Los resultados obtenidos son, en gran medida, consistentes con la literatura global, pero también presentan particularidades notables.

La alta tasa observada de incidencia, de esta patología en el centro de estudio durante el período analizado es un punto relevante que merece atención. La presencia de 30 casos en un único centro en un periodo tan corto sugiere que el cáncer testicular es una patología con una carga significativa en esta institución, lo cual puede reflejar la casuística de referencia o una verdadera alta incidencia en la región; sin embargo, la ACS (2024) refiere en general que el cáncer testicular sólo supone el 1% del total de los tumores diagnosticados en varones, aunque los datos estudiados sugieren que actualmente se está registrando un incremento en su incidencia.

La distribución por edad observada en el estudio (media de 55 años, con un 43% de pacientes mayores de 55 años) es un hallazgo distintivo. Los tumores testiculares de células germinales (TCG) son típicamente más frecuentes en hombres jóvenes, con un pico

de incidencia entre los 15 y los 35 años.^{6,12} La alta proporción de pacientes mayores de 55 años en la muestra resalta una particularidad en la cohorte estudiada. Es importante destacar que, en este grupo de pacientes, el estirpe histológico fue variado: 6 pacientes presentaron tumores mixtos de células germinales, 1 paciente tuvo un tumor de saco vitelino, y los 6 restantes fueron seminomas clásicos. Esta diversidad histológica en la población de mayor edad merece un análisis más profundo en futuras investigaciones.^{7,10}

La predominancia del lado izquierdo (60%) es una observación frecuente en otros estudios epidemiológicos de tumores testiculares, aunque sin una causa clara establecida. La criptorquidia como factor de riesgo se reafirma contundentemente en el estudio, con el 20% de los pacientes refiriendo este antecedente. Más impactante aún es el hallazgo de que el 100% de los pacientes con criptorquidia en la muestra presentaron tumores de células germinales tipo seminoma clásico.^{13,1} Esto refuerza la fuerte asociación entre criptorquidia y tumores testiculares, especialmente seminomas, un hecho bien documentado en la literatura global que atribuye este riesgo a la disgenesia testicular y la exposición a temperaturas elevadas además Rodríguez (2023) refiere que el 90% de los tumores malignos del testículo se generan a partir de células germinales, éstas células germinales en condiciones normales son aquellas en las cuales las hormonas masculinas madurarán para dar lugar a los espermatozoides a partir de la adolescencia.^{2,12}

La presentación clínica y el diagnóstico por exploración física y ecografía en el 100% de los casos reflejan un manejo diagnóstico estándar y efectivo.^{3,5} Sin embargo, el retraso en la búsqueda de atención médica es un hallazgo crítico. Un tiempo medio de 5

meses para tumores localizados y hasta 2 años para estadios avanzados (26% de la muestra en estadio III) es preocupante.⁹ La literatura destaca que la mayoría de los pacientes con tumores de células germinales se presentan con enfermedad localizada y un buen pronóstico cuando el diagnóstico es temprano.¹² El estudio, por otro lado, muestra una proporción considerable de casos avanzados (26% con metástasis pulmonares y retroperitoneales), una cifra que, aunque no inaudita, es superior a lo que se ve en poblaciones con mayor acceso y conciencia de salud, donde la mayoría se diagnostica en estadio I.⁸ La falta de conocimiento de la patología y la clínica inespecífica (dolor abdominal, clínica respiratoria) en estadios avanzados son razones comunes para el retraso en la consulta y el diagnóstico.

En el estudio se observa que en la totalidad de la muestra (30 pacientes/ 100%) refieren alguna anormalidad testicular, los cuales por desconocimiento no acuden a facultativos en una media de 6 meses a 2 años, lo que trae como consecuencia, el avance de la enfermedad. Ramos *et al.* en su reporte de casos refiere crear sistemas de información educativa para enfatizar a la población masculina en la realización del autoexamen testicular, y ante la presencia de alguna masa sospechosa acudir al urólogo.¹

La AUA² refiere que un autoexamen testicular es una manera fácil de identificar tumores testiculares u otros problemas, y puede salvarle la vida a los pacientes. Todos los hombres y los adolescentes deben aprender a hacerse un autoexamen testicular. El mejor momento para examinar los testículos es justo después de un baño o una ducha tibia, cuando la piel del escroto está relajada.

En cuanto a la histopatología general de la muestra, la predominancia de seminoma clásico (50%) es coherente con la epidemiología global, donde los seminomas representan aproximadamente el 50-55% de los tumores testiculares.¹⁰⁻¹² La presencia de tumores no seminomatosos (20% coriocarcinomas y tumores del saco vitelino) y tumores mixtos (30%) también se alinea con los patrones histopatológicos conocidos.^{7,12} La asociación específica de seminomas en pacientes criptorquídicos es un hallazgo robusto en esta investigación.

Finalmente, la mortalidad del 20% en esta cohorte es un resultado alarmante y significativamente más alto que las tasas de mortalidad reportadas en países desarrollados, donde el cáncer testicular tiene una de las tasas de curación más altas entre los cánceres sólidos, superando el 90-95% en general y un 80% incluso en enfermedad metastásica. Para el año 2025 la ACS reporta una incidencia aumentada de diagnóstico de cáncer testicular en las últimas décadas; sin embargo, el riesgo a morir a causa de este es muy bajo debido al éxito de tratamiento a tiempo. Refiere que el seminoma puede crecer lentamente y responder muy bien a la radiación y la quimioterapia. El no seminoma puede crecer más rápidamente y puede tener una respuesta menor a esos tratamientos.

La asociación de esta mortalidad con estadios avanzados (estadio III) y la falta de seguimiento oncológico por factores socioeconómicos y de cobertura de salud son puntos críticos,⁸ la relación establecida a comparación de otros trabajos es el estadio avanzado de la enfermedad concordando con lo reportado por Torres *et al.*⁸ en el que reporta en su trabajo que la no aparición del paciente a consulta y no seguimiento de su

patología ocasiona un importante avance locorregional con metástasis a distancia, condicionando un escenario de no cura con requerimiento de cuidados paliativos altos, ulceración/abscedación de masa, sepsis de tejidos blandos, embolias y mal pronóstico a corto y mediano plazo que conlleva a la muerte.⁷

RECOMENDACIONES

- Fortalecer la educación pública y la concientización sobre el cáncer testicular: Dada la media de 5 meses y hasta 2 años de retraso en la búsqueda de atención, es crucial implementar campañas de salud pública dirigidas a hombres jóvenes y adultos. Estas campañas deben enfatizar los síntomas clave (bulto indoloro, aumento de volumen, sensación de peso) y promover activamente el autoexamen testicular como herramienta de detección temprana. Se puede aprovechar el “Mes Azul” (Movember) en noviembre, enfocado en la salud masculina, para amplificar estos mensajes y la importancia del diagnóstico precoz con jornadas y moviento por parte de especialistas dada la importancia del urólogo en el diagnóstico y manejo del tumor testicular.
- Educación a médicos de atención primaria sobre la sospecha y referencia temprana de casos de tumor testicular y referencia oportuna al especialista.
- Simplificar los trámites y reducir los tiempos de espera para estudios de imagen (TC de tórax, abdomen y pelvis) y consultas oncológicas.
- Establecer programas de vigilancia para pacientes con criptorquidia: Dado que el 20% de los pacientes fueron diagnosticados con criptorquidia y tratados en la adolescencia, estos en su totalidad desarrollaron seminoma clásico, se recomienda la creación de un programa de seguimiento específico para pacientes con antecedente de criptorquidia (especialmente aquellos con orquidopexia tardía), que incluya exámenes físicos regulares y educación sobre el autoexamen testicular de por vida.
- Investigar los factores asociados a la aparición tardía de tumores testiculares y la diversidad histológica en este grupo: La alta proporción de pacientes mayores de 55 años y la variedad de estirpes histológicas en este grupo (tumores mixtos, saco vitelino, seminoma clásico) en este estudio sugiere la necesidad de investigar si existen factores genéticos, ambientales o de otro tipo.
- Profundizar en el análisis de la mortalidad: La alta tasa de mortalidad (20%) exige un análisis más detallado de las causas específicas. Se recomienda investigar las razones detrás de la falta de adherencia al seguimiento oncológico (además de los factores socioeconómicos), la disponibilidad de tratamientos de quimioterapia avanzados,

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos O. *et al.* Tumores testiculares y paratesticulares.: Epidemiología y manejo clínico-quirúrgico. VITAE [Internet]. 2019 Apr. 17;1(77). Available from: <https://sosvitae.ucv.ve/index.php/vitae/article/view/841>.

2. Urology Care Foundation. Cáncer testicular Lo que debe saber. American Urological Association. 2023. Disponible en: <https://www.urologyhealth.org/educational-resources/spanish-testicular-cancer-what-you-should-know-fact-sheet>
3. González I. *et al.* Cáncer de testículo: claves diagnósticas en atención primaria y revisión de guía clínica. Servicio de Urología, Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA). Med Gen Fam. 2023; 12(1): 26-30. disponible en: www.mgyf.org
4. Ortega A. Cáncer testicular: incidencia, epidemiología y etiología. Cinco años de experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Vol. 78 Núm. 5 (2018): Septiembre Octubre. DOI: <https://doi.org/10.48193/revistamexicanadeurologia.v78i5.135>
5. Valverde Gómez RM, Santoyo Martín N, Arenas García A, García Pinilla R, Delgado Casado JA. Diagnóstico de tumores testiculares en Atención Primaria [Diagnosis of testicular tumours in primary care]. Semergen. 2021 Sep;47(6):427-429. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2021.03.013. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34116960.
6. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre el cáncer de testículo. enero 12, 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-testiculo/acerca/estadisticas-clave.html>
7. Torres A. *et al.* Progresión atípica Gigante de tumor testicular germinal mixto, el reporte de 2 casos. Universidad de Manizales, Facultad de Ciencias de la Salud. 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.30554/archmed.23.2.4940.2023>
8. Delgado C. Impacto de factores sociodemográficos en el estadio inicial de tumores malignos de testículo. Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud de Nuevo León. 2023.
9. Gercek O. *et al.* The effect of diagnosis delay in testis cancer on tumor size, tumor stage and tumor markers. Actas Urológicas Españolas , Available online 18 November 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2023.09.004>
10. Ferreti L y Cross M. Seminoma testicular. Elsevier. Volume 54, Issue 2, May 2022, Pages 1-1. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1761-3310\(22\)46478-4](https://doi.org/10.1016/S1761-3310(22)46478-4). <https://www.em-consulte.com/es/article/1516840/seminoma-testicular>
11. Agenda País: “Unboxer de prevención”: Lanza ingeniosa campaña para fomentar el autoexamen testicular. Sección Salud. <https://www.elmostrador.cl/agenda-pais/vida-en-linea/2024/04/27/unboxer-de-prevencion-lanzan-ingeniosa-campana-para-fomentar-el-autoexamen-testicular/>
12. Moreno JF. Cáncer de testículo. Sociedad Española Oncología Médica. 2023. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/testiculo>.
13. Leslie SW, Sajjad H, Villanueva CA. Criptorquidia. [Actualizado el 5 de mayo de 2024]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470270/>



BOLA FÚNGICA RENAL UNA ENTIDAD RARA Y UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO

Renal Fungal Ball A rare entity and a Diagnostic challenge

Marlyn Sharloth Meza Francisco^{1*}, Bernardo Gómez^{2**},
Martin Arias^{2*}, Víctor Gómez^{2*}, Grecia Rey^{2*}

Recibido: 10/05/00 Aprobado: 12/06/26

RESUMEN

Palabras clave:

Bola Fúngica,
Cándida
parapsilosis,
cirugía
percutánea,
tinción de Grocott

La bola fúngica Renal es una complicación rara de infecciones por hongos, difícil de diagnosticar. Se presenta el caso de paciente femenina de 82 años la cual presentó complejidad diagnóstica inicial, que enmascararon la Bola Fúngica renal causada por *Cándida parapsilosis*, resistente a Fluconazol. Sus antecedentes de asma, EPOC, uso crónico de esteroides y una diabetes mellitus descompensada durante la hospitalización (HbA1c 9,2%) la hicieron particularmente vulnerable. Los estudios de imagen tomográficos, fueron clave para revelar la masa renal y un defecto de llenado en la pelvis renal, se requirió múltiples procedimientos como; cistoscopia, ureterorenoscopia, muestra anatomopatológica y tinciones especiales antes de confirmar la Bola Fúngica. Finalmente, el tratamiento consistió en Anfotericina B Desoxicolato y una cirugía renal percutánea exitosa para la extracción total de la masa, sin evidencia de recidiva hasta la fecha. Este caso subraya la atipicidad de las infecciones fúngicas en poblaciones vulnerable y la importancia de un abordaje escalonado y multidisciplinario.

ABSTRACT

Keywords:

Fungal ball,
Candida
parapsilosis,
percutaneous
surgery, Grocott
stain

Renal fungal ball is a rare complication of fungal infections, challenging to diagnose. We present the case of an 82-year-old female patient who initially presented with diagnostic complexity that masked a renal fungal ball caused by *Candida parapsilosis*, resistant to Fluconazole. Her history of asthma, COPD, chronic steroid use, and decompensated diabetes mellitus (HbA1c 9.2%) during hospitalization made her particularly vulnerable. Tomographic imaging studies were crucial in revealing the renal mass and a filling defect in the renal pelvis. Multiple procedures, including cystoscopy, ureterorenoscopy, histopathological sampling, and special stains, were required before confirming the fungal ball. Ultimately, treatment consisted of Amphotericin B Deoxycholate and successful percutaneous renal surgery for complete mass extraction, with no evidence of recurrence to date. This case highlights the atypical presentation of fungal infections in vulnerable populations and the importance of a staged, multidisciplinary approach.

¹Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas- Venezuela, ²Centro Médico Caracas, Caracas- Venezuela
Correo-e: marlynSharlothm@gmail.com

ORCID:¹ [0009-0003-3803-4302](https://orcid.org/0009-0003-3803-4302)

INTRODUCCIÓN

La bola fúngica también llamada (*Fungus ball*, *fungus ball*, masa fúngica, bola de hongo, bezoar fúngico)¹, se manifiesta como una pielonefritis aguda, pero en raras ocasiones las pseudohifas o hifas pueden formar una pelota fúngica que puede alojarse en vejiga, riñón o uréter, puede originarse por conglomerados de hifas fúngicas, desechos celulares del huésped, aglutinación de un núcleo de tejido necrótico (necrosis papilar), detritus mucoso y sedimento urinario; esto puede provocar obstrucción de las vías urinarias e hidronefrosis, una complicación muy poco frecuente de la candiduria.²

La epidemiología de “la bola fúngica” no está descrita por la rareza de esta manifestación, la incidencia en el tracto urinario es incierta; sin embargo, se estima que las infecciones urinarias por *Cándida* spp. constituyen aproximadamente el 10% del total de estas, ese porcentaje puede aumentar hasta un 22% en pacientes hospitalizados. Las infecciones fúngicas invasivas se han descrito generalmente en el contexto de inmunodeprimidos, neoplasias malignas, diabetes mellitus o en edades extremas.³ La candidiasis invasiva del tracto urinario se ha descrito en neonatos prematuros y en pacientes con diabetes mellitus. Las causas comunes de obstrucción del tracto urinario superior son cálculos o tumores, mientras que la formación de bolas fúngicas es extremadamente rara.⁴

La *Cándida* puede ingresar al tracto urinario superior desde el torrente sanguíneo (anterógrada) o ascendiendo desde el tracto urinario inferior (retrógrada), la infección urinaria por *Cándida* puede presentarse de manera asintomática, siendo las bolas fúngicas renales una presentación poco frecuente. Por lo cual puede generar un

retraso en el diagnóstico, comprometiendo el inicio del tratamiento de forma oportuna.⁴ A menudo se presentan síntomas inespecíficos: dificultad en el diagnóstico, algunos síntomas se superponen con las infecciones del tracto urinario (ITU) bacterianas u otras afecciones urológicas: fiebre, disuria, hematuria, vómitos, disminución del volumen de la orina, pueden no ser sintomáticas en sí mismas a menos que causen obstrucción si se obstruyen: dolor tipo cólico renal, pielonefritis, lesión renal aguda.⁵

La candiduria rara vez se complica con la formación de bolas fúngicas renales. Además, cuando hay candidemia, la tasa de mortalidad puede alcanzar el 47%, independientemente de esta patología⁵. Las bolas fúngicas renales se forman típicamente cuando *Cándida albicans* causa una infección invasiva y forma (pseudo)hifas que se agrupan y, si son lo suficientemente grandes, pueden provocar obstrucción urinaria e hidronefrosis. Las infecciones del tracto urinario causadas por *Cándida albicans* tienden a ser relativamente fáciles de tratar debido a su susceptibilidad al fluconazol, que puede alcanzar altas concentraciones urinarias.

Las infecciones por *Cándida* son causadas por más de 30 especies diferentes, de las cuales *albicans*, *glabrata*, *Parapsilosis*, *tropicalis*, entre otros, comúnmente especies como *C. glabrata* y *Parapsilosis* que desarrollan Resistencia al fluconazol, pueden ser más difíciles de tratar.⁶ En estos casos, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda anfotericina B. Sin embargo, cuando se presentan nódulos fúngicos renales, la guía también recomienda la extirpación quirúrgica o la irrigación con anfotericina B a través de tubos de nefrostomía. La guía no recomienda el tratamiento con equinocandinas sistémicas (p. ej., anidulafungina) debido a su baja excreción urinaria (<1%). La Anfotericina B

tiene la cobertura antifúngica más amplia y no se absorbe cuando se administra por vía oral. La excreción de esta en la orina es mejor que la de las equinocandinas, pero menor que la del fluconazol. Sin embargo, puede ser activa incluso en concentraciones menores.⁷

Los cultivos de orina estándar pueden no siempre arrojar un patógeno fúngico: lo que se traduce en retraso de diagnóstico y tratamiento, en pacientes se puede presentar, lesión renal aguda con creatinina mayor a 3 mg/dL, leucocitosis, la urografía por TC ha surgido como el método de imagen de elección debido a la mayor sensibilidad en la visualización de pielonefritis, absceso perinefrítico, aire en el tejido y presencia de obstrucción.⁴ La sospecha de lesión de bola fúngica se realiza por defectos de llenado en el tracto excretor. Una caracterización precisa de la localización anatómica es absolutamente necesaria para lograr el tratamiento más eficiente.⁸

Además, se han descrito la inyección de fármacos antimicóticos en la pelvis renal a través de un tubo de nefrostomía y la succión con presión negativa como métodos de tratamiento para las bolas, actualmente no se han encontrado medidas establecidas para prevenir la recurrencia de la bola fúngica, algunos informes sugieren que es aconsejable continuar la terapia antimicótica para los casos de alto riesgo.⁸

Si la bola fúngica es grande, es difícil separarla en pedazos más pequeños debido a su viscosidad. La terapia antifúngica: Anfotericina B, Fluconazol. Combinación de vías (oral, IV, local con tubo de nefrostomía o irrigación intravesical).⁹ La administración de Anfotericina B para tratar las bolas fúngicas renales es un tratamiento delicado debido a su alta toxicidad renal. Si bien es un antifúngico potente y a menudo efectivo, puede causar

daño significativo a los riñones, lo que requiere un monitoreo muy cercano de la función renal del paciente, haciendo que su uso se reserve para infecciones graves donde los beneficios superan los riesgos potenciales. En cuanto a las intervenciones quirúrgicas más utilizadas: nefrostomía percutánea y catéteres ureterales. Pocos pacientes requieren cirugía percutánea, pielotomía, nefrectomía (intervenciones más invasivas).¹⁰⁻¹² Es importante destacar que la litotricia ultrasónica utilizada para tratar cálculos es ineficaz en las bolas fúngicas. La ventaja de la cirugía percutánea es que el uso de un canal de trabajo de gran calibre permite una fácil fragmentación, extracción y succión de toda la bola fúngica. Es deseable un enfoque combinado, tanto farmacológico como quirúrgico, cuando sea necesario.¹⁰

PRESENTACIÓN DEL CASO

Información del Paciente

Paciente femenina de 82 años, que desarrolló funguria por *Candida parapsilosis*, complicada con bola fúngica renal.

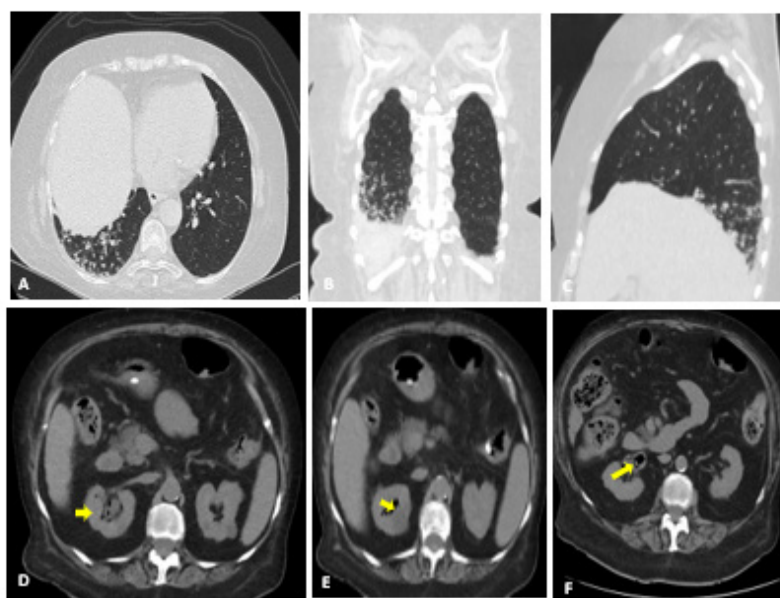
Hallazgos clínicos

Comienza a presentar tos con escasa expectoración blanquecina que posteriormente se exacerba, concomitante disnea y congestión nasal. A los dos días se asocian al cuadro náuseas y episodios eméticos, dolor abdominal difuso y evacuaciones de consistencia disminuida, motivo por el cual es evaluada al inicio por gastroenterología y neumonología.

Como antecedentes de importancia: presenta asma, EPOC de larga data en control irregular con Montelukast y Prednisona 5mg OD, uso crónico de esteroides, Hipertensión Arterial y Fibrilación Auricular intermitente

en tratamiento con Diltiazem 60 mg BID, Espironolactona 50 mg OD y Rivaroxaban, hipotiroidismo primario en tratamiento con Synthroid 50 mcg OD. Y refiere hábitos tabáquicos acentuados durante 20 años (hasta los 40 años): aprox. 20 paq/año.

Cronológicamente la paciente refiere los siguientes síntomas:



Tac de Tórax con extensión a Pelvis 27/06/2024

Tratamiento realizado

Al ser evaluada por el Neumólogo y estudiar las imágenes A-B y C, el mismo, plantea enfermedad granulomatosa pulmonar con alta sospecha de tuberculosis, por lo que la paciente es planificada para realizar fibrobroncoscopia, al mismo tiempo, gastroenterología plantea realizarle una gastroscopia y fibroScan.

ultrasonido abdominal: Hepatopatía difusa crónica con proceso inflamatorio crónico del hígado, cirrosis hepática, esplenomegalia leve, ascitis leve.

Gastroscopia reporta: Várices Esofágicas grado I, Esofagitis grado A, Pangastropatía Hipertensiva, Duodenitis Crónica. El estudio FibroScan reporta Cirrosis Hepática.

Fibrobroncoscopia reporta: Árbol bronquial derecho e izquierdo con mucosa edematosa, congestiva, muy friable, muy engrosada en la entrada del lóbulo inferior derecho sin lesiones endobronquiales. Se realiza lavado bronquial en lóbulo inferior derecho y biopsia de mucosa bronquial. Se envían muestras para análisis bacteriológico, GENXPRT para TBC y anatomía patológica (Imagen 1 y 2).

Se solicita interconsulta por urología por primera vez, quienes al observar (en estudio inicial no contrastado y de 1 mes previo a su ingreso) masa renal mal definida, aire a nivel de pelvis renal (Imágenes D-E-F), se decide actualizar estudios de imagen solicitando tomografías de abdomen y pelvis con doble contraste en la

cual se observa: pelvis extrarrenal, litiasis de pequeño tamaño, e imagen sin captación de contraste a nivel de pelvis renal, no se observa aire a nivel renal (Imagen 3), en fase de eliminación se observa imagen de defecto de llenado en pelvis (Imagen 4), en corte coronal se observa imagen sin captación de contraste que causa defecto de llenado a

Examen	Resultado	Unidades	Valores de referencia
GENXPRT B.MOLECULAR			
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y GEN RESIST RIFAMPICINA	NO DETECTADO		
LAVADO BRONQUIOALVEOLAR			
Técnica:PCR en tiempo real			

Examen	Resultado	Unidades	Valores de referencia
BACTERIOLOGIA			
COLORACIÓN DE ZIEHL-NEELEN			
BACILOS ACIDO RESISTENTES	NO SE OBSERVARON		
CULTIVO MYCOBACTERIAS	NEGATIVO		
CULTIVO DE HONGOS	NEGATIVO		

Imagen 1. Microbiología Lavado Bronquial

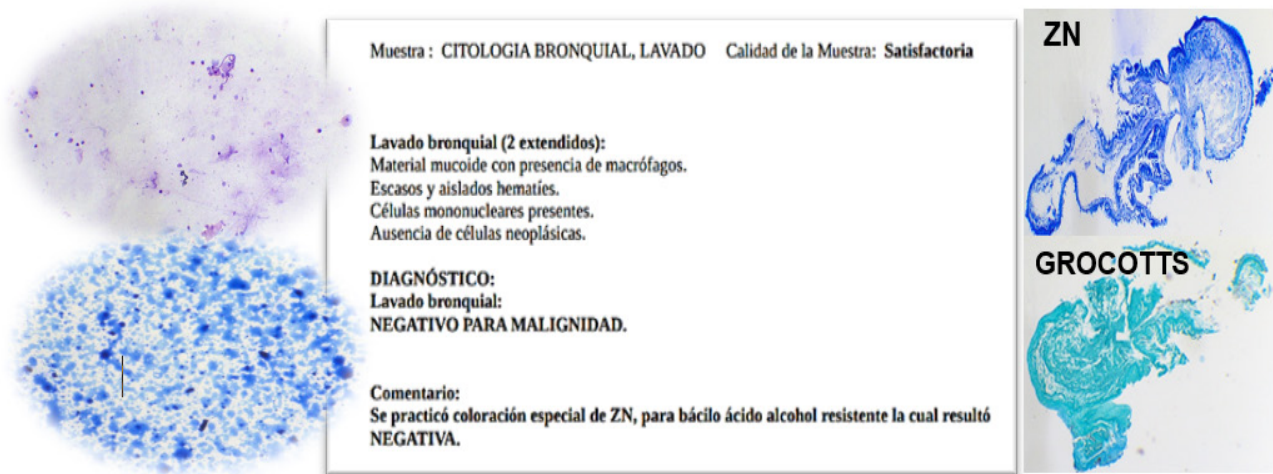
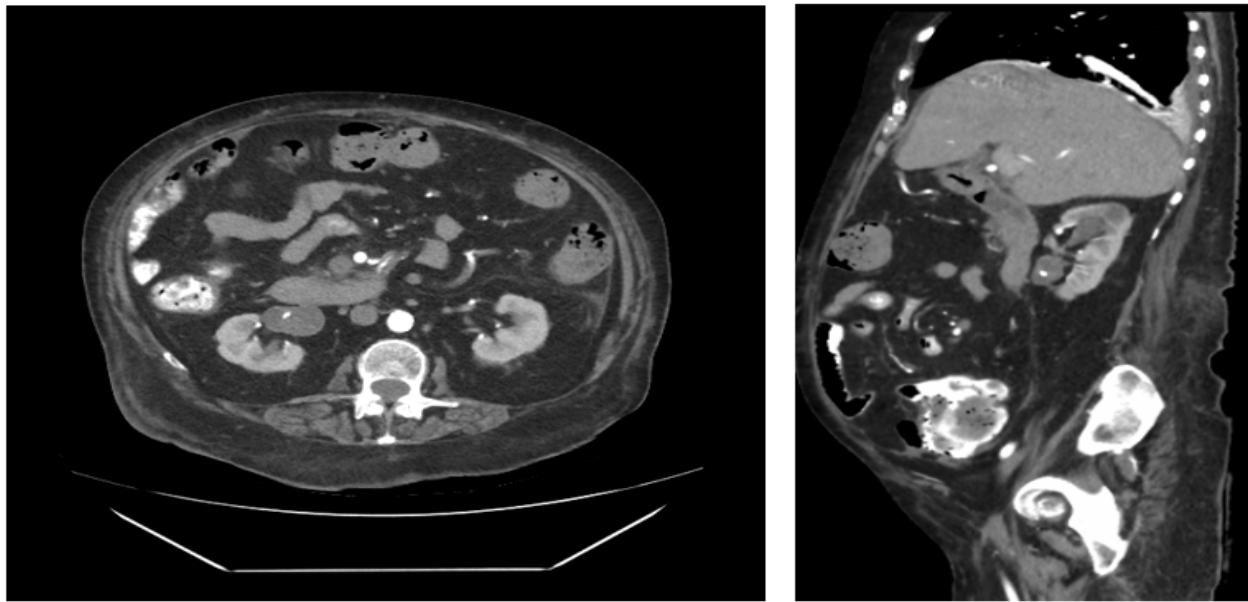


Imagen 2. Anatomía Patológica (lavado bronquial)



Axial. fase arterial

Sagital

Imagen 3. Tomografías de abdomen y pelvis

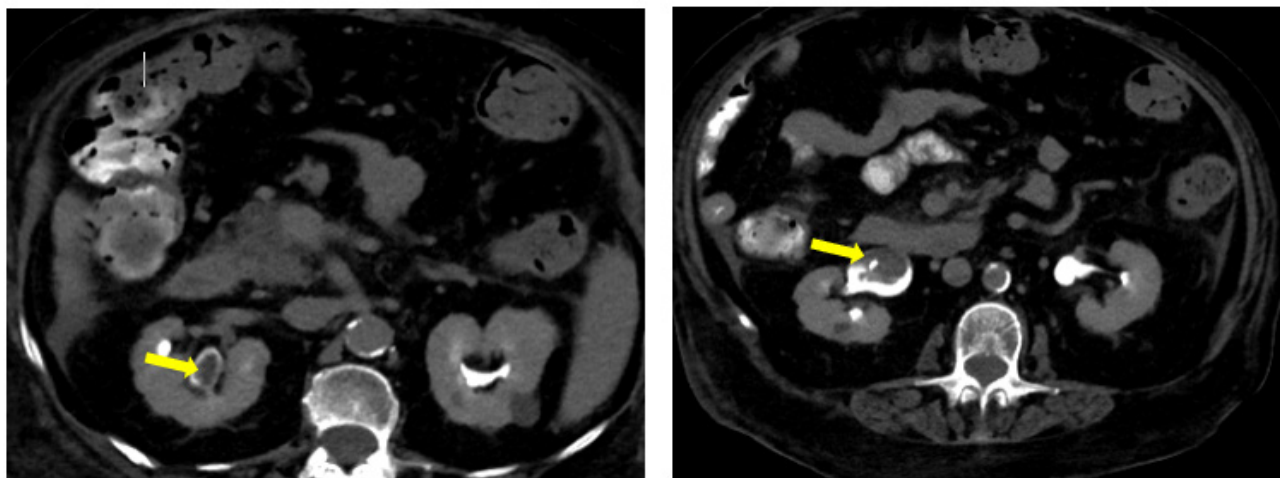


Imagen 4. Axial fase eliminación

nivel vesical (Imagen 5). Radiología comenta posible diagnóstico de LOE vs TBC de pelvis renal, se plantea en primer tiempo realizar cistoscopia y citología vesical por barbotaje con BK y cultivo renal.

Cistoscopia: No se evidencia sangrado activo, vejiga sin LOE, con meatos en posición B, eyectando orina clara, con cervicotrigonitis moderada, se toma muestra de orina para GENXPRT de TBC, BK, cultivo, Zielhn Nilsen, y muestra de tejido para biopsia de vejiga (Imagen 6-7).

En vista de hallazgos tomográficos y resultado de estudios solicitados se planifica paciente para segundo tiempo quirúrgico ureterorrenoscopia retrógrada flexible, en donde se observa uréter estrecho, no se pudo progresar equipo por lo que se realiza citología renal por barbotaje con catéter ureteral *open end* y urocultivo (Imagen 8), y se deja un catéter doble J para dilatación pasiva ureteral, en este momento se asocia glicemias capilares elevadas con hemoglobina glicosilada HBA1C en 9,2%, además la

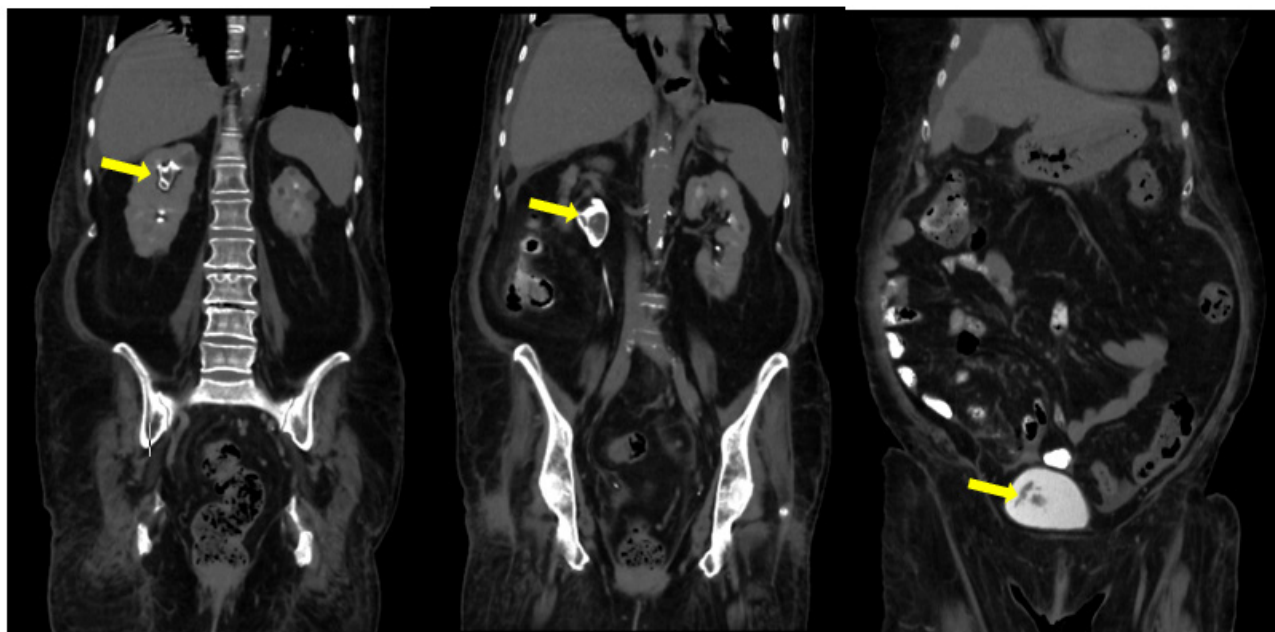
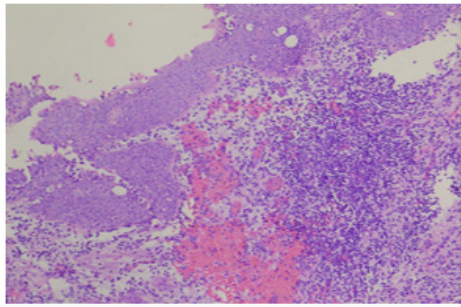


Imagen 5. Coronal fase eliminación

Examen	Resultado	Unidades	Valores de referencia
GENXPERT B.MOLECULAR			
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y GEN RESIST RIFAMPICINA MUESTRA: ORINA Técnica:PCR en tiempo real	NO DETECTADO		
Examen	Resultado	Unidades	Valores de referencia
BACTERIOLOGIA			
COLORACIÓN DE ZIEHL-NEELSEN BACILOS ACIDO RESISTENTES CULTIVO MYCOBACTERIAS	NO SE OBSERVARON NEGATIVO		
Examen	Resultado	Unidades	Valores de referencia
BACTERIOLOGIA			
COMENTARIOS: UROCULTIVO	CERO UFC/ML NEGATIVO		

Imagen 5. Microbiología Orina



Diagnóstico
vejiga, biopsia:
CISTITIS CRÓNICA MONONUCLEAR LINFOCITARIA.
CONGESTIÓN.
AUSENCIA DE ATIPIAS CELULARES.

Comentarios
 Se practicaron coloraciones especiales para microorganismos (Z-N y Grocott), las cuales resultaron negativa.

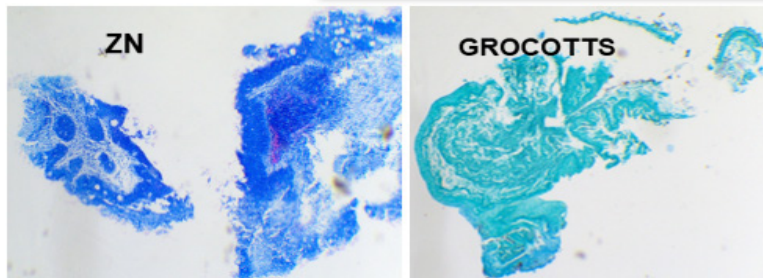


Imagen 7. Anatomía Patológica (orina)

Muestra : CITOLOGIA URINARIA Calidad de la Muestra: **Satisfactoria**

Categorías Generales: **Dentro de los limites normales**

CITOLOGIA POR BORBOTAJE DE PELVIS RENAL; EXTENDIDOS:

- Células epiteliales uroteliales sin atipias.
- Escasos hematies.
- Células inflamatorias polimorfonucleares y escasos mononucleares.
- Presencia de bacterias.

Diagnóstico:
Citología de pelvis renal:
- PROCESO INFLAMATORIO MIXTO.
MTU/Ya.-

CITOLOGÍA
H-E

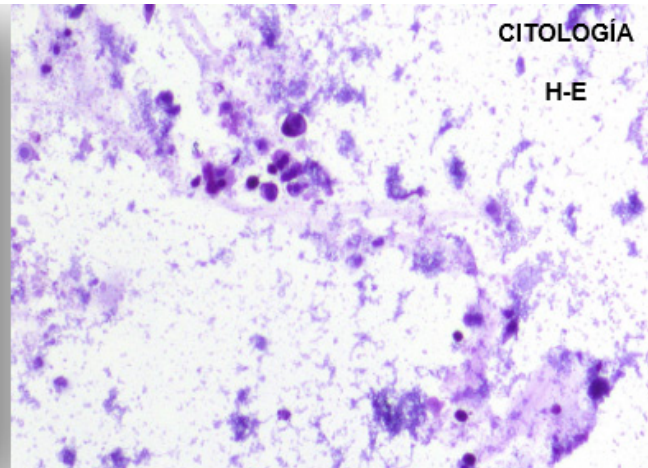


Imagen 8. Citología renal

paciente comienza a presentar eritema en región genital y secreción vaginal blanquecina por lo que se asocia a diagnósticos Diabetes Mellitus tipo 2 y Candidiasis vaginal e inicia tratamiento con Fluconazol y Clotrimazol.

SEGUIMIENTO Y RESULTADOS

Posteriormente en tercer tiempo quirúrgico, a la 4^{ta} semana de ser portadora de catéter doble j, se planifica nuevamente estudio tipo ureteroscopia flexible el cual se lleva a cabo sin complicaciones, observándose: masa blanco-amarillenta a nivel de pelvis renal de gran tamaño (Imagen 9), en primera

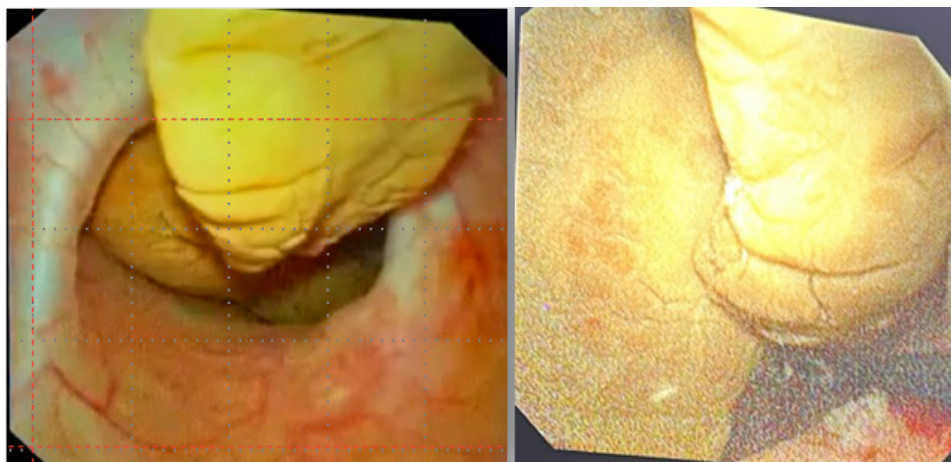


Imagen 9. Ureteroscopia

instancia se decide realizar cirugía intrarrenal con Laser Holmium; sin embargo en vista de aspecto, viscosidad y conformación de dicho hallazgo se omite procedimiento por no obtener resultados satisfactorios con el uso de láser. Se decide intraoperatorio tomar muestra con cesta extractora endourológica (Imagen 10), para: BK, cultivo y anatomía patológica. Por lo que se finaliza procedimiento, se realiza pielografía retrógrada donde se observa imagen de defecto a nivel pelvis renal y caliz superior (imagen 11), se recambia catéter doble j y espera de resultados solicitados (Imagen 12).

En cuanto a los resultados de estudios solicitados en muestra tomada reportan :

- *Mycobacterium tuberculosis* y gen resistente a rifampicina: no detectado
- Coloración de Ziehl Neelsen (bacilos ácido resistentes): no se observaron
- Cultivo Mycobacterias: negativo

Teniendo en cuenta los resultados y tinciones especiales, se asocia diagnóstico de bola fúngica renal, y la paciente es evaluada por infectología donde observan urocultivo el cual reporta: *Enterococcus faecium* y *Cándida parapsilosis* resistente a fluconazol, por lo cual

se decide hospitalizar para cumplir antibioticoterapia y tratamiento antifúngico con Anfotericina B Desoxicolato 50mg OD IV, el cual recibe durante 12 días. En vista de resultados de urocultivo donde se aislaron dos bacterias *Echerichia coli*, *Enterococcus faecium*; Se inicia tratamiento con meropenem y

vancomicina, administrándose así en forma conjunta para posterior cirugía percutánea.

Al cumplir tratamiento indicado es llevada nuevamente a mesa operatoria para extracción de bola fúngica a través de cirugía renal percutánea, extrayéndose en su totalidad con éxito, resultado anatomopatológico y tinciones especiales compatible con candidiasis (Imagen 13). Paciente con controles tomográficos post-operatorios sin evidencia de recidiva de bola fúngica, sin nuevos episodios de infecciones urinarias a la fecha.



Imagen 10. Muestra con cesta extractora endourológica

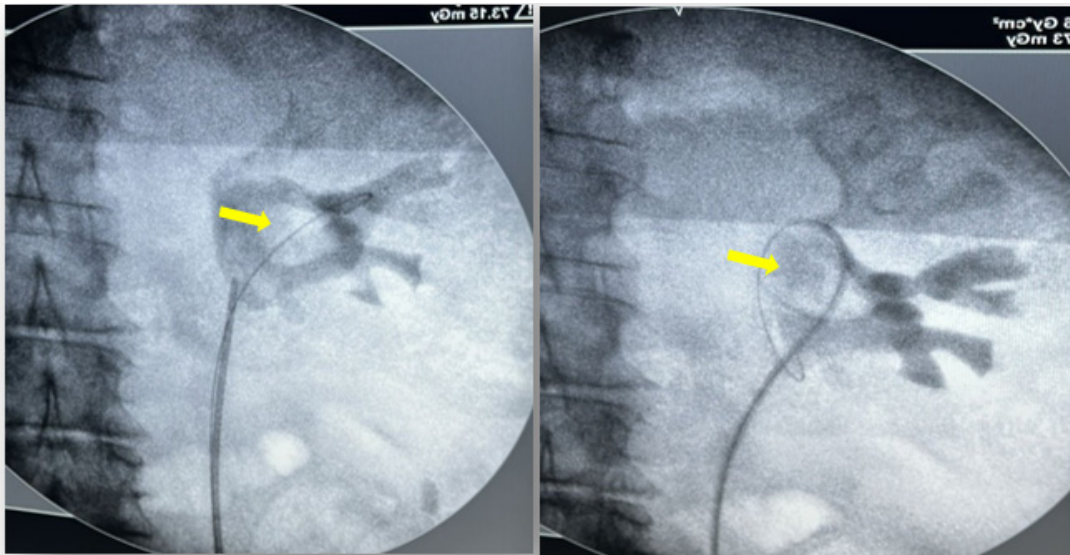


Imagen 11. Pielografía retrógrada

CONCLUSIONES

La bola fúngica es una complicación de las infecciones por hongos poco frecuente, pero de importante morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes con inmunidad comprometida. Su presentación inespecífica y la escasez de estudios llevan a incertidumbre diagnóstica.

El caso presentado de funguria por *Cándida* parapsilosis complicada con una bola fúngica renal en una paciente octogenaria

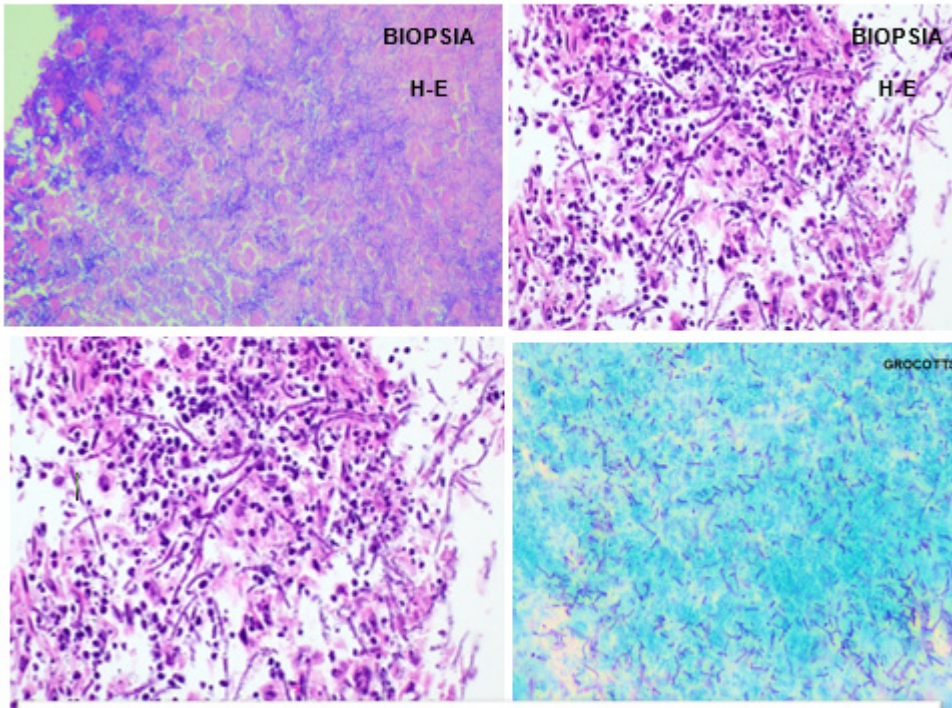
subraya la persistencia de las infecciones fúngicas como un desafío clínico significativo, especialmente en poblaciones vulnerables con múltiples comorbilidades. El retraso diagnóstico, inicialmente centrado en patologías pulmonares y gastrointestinales, hasta la identificación de la bola fúngica, ilustra la presentación atípica que pueden tener estas infecciones.

La funguria por *Cándida* sigue siendo una preocupación común en entornos hospitalarios, con factores de riesgo consistentes con los de

Informe de BIOPSIA RIÑÓN

Examen Macroscópico

RIÑÓN: Se reciben tres (3) fragmentos irregulares, pardo claro de consistencia blanda que varían en tamaño desde 0.3 x 0.2 hasta 0.1 cm.
Se incluye todo el material para estudio histológico en un bloque.
MTU/MV/mer.-



Diagnóstico
Lesión de pelvis renal, biopsia:
INFLAMACIÓN GRANULOMATOSA CON NECROSIS Y ABUNDANTES ELEMENTOS MICÓTICOS (HIFAS Y CONIDIAS) COMPATIBLE CON CANDIDIASIS. AUSENCIA DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS MALIGNAS.

Imagen 12. Pielografía retrógrada



Informe de BIOPSIA

Examen Macroscópico

PELVIS RENAL DERECHA: Se reciben múltiples fragmentos de tejido irregular, de color pardo amarillado, de consistencia blanda, alguno de aspecto membranoso que en conjunto miden 4.5 x 3 cm. Se incluye todo el material para estudio histológico en tres bloques.
MTU/MV/Ya.-

Diagnóstico

Pelvis renal, derecha, biopsia:
MATERIAL FIBRINOIDE CON EXTENSA NECROSIS, CÉLULAS INFLAMATORIAS LINFOCITARIAS Y POLIMORFONUCLEARES Y ABUNDANTES ELEMENTOS MICÓTICOS (HIFAS Y CONIDIAS) COMPATIBLE CON CANDIDIASIS. NO SE OBSERVA TEJIDO VIABLE.

Comentario:

Se practicó coloración especial de Grocott para la determinación de Cándidas, resultando el estudio **POSITIVO** para Candidiasis.

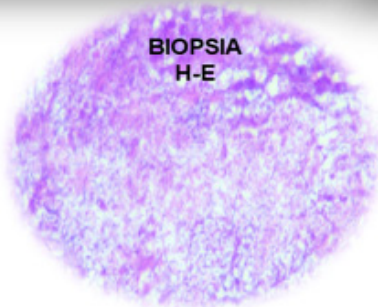


Imagen 13. Resultado anatomopatológico

esta paciente, incluyendo la edad avanzada, el uso crónico de esteroides y el diagnóstico de Diabetes mellitus durante la hospitalización.¹⁴ *Candida parapsilosis* continúa siendo un patógeno relevante en infecciones del torrente sanguíneo y del tracto urinario, destacándose por su capacidad para formar biopelículas, lo que puede contribuir a la formación de bolas fúngicas y la resistencia a los antifúngicos. La formación de una bola fúngica es una complicación menos común pero grave, que puede generar obstrucción y requerir intervención activa.^{15,16}

La resistencia de *Candida parapsilosis* al fluconazol observada en este caso es un aspecto crítico, en línea con reportes recientes que alertan sobre el aumento de la resistencia en diversas especies de *Cándida*, incluyendo *C. parapsilosis*, lo que limita las opciones terapéuticas y resalta la necesidad de pruebas de sensibilidad.¹⁷ Esto justificó el uso de Anfotericina B Desoxicolato, que sigue siendo una opción eficaz para cepas resistentes.

El caso destaca como la presencia de aire a nivel de pelvis renal en un estudio inicial, puede conllevar a diagnóstico tales como pielonefritis enfisematosa sobretodo en paciente con patología de base como Diabetes Mellitus y uso crónico de esteroides. La necesidad de múltiples procedimientos urológicos progresivos (cistoscopia, ureteroscopia, cirugía percutánea) para diagnosticar y resolver la bola fúngica subraya la dificultad en el manejo de estas “masas” inusuales.¹⁵⁻¹⁶ La extracción exitosa de la bola fúngica mediante cirugía percutánea y la ausencia de recidiva postoperatoria concuerdan con el manejo actual de las bolas fúngicas, que a menudo requiere una combinación de terapia antifúngica sistémica y remoción quirúrgica demostrando la importancia del tratamiento definitivo para estas complicaciones.

RECOMENDACIONES

- Consideración de etiologías raras en presentaciones complejas: Dada la rareza relativa de las bolas fúngicas renales, es crucial que los médicos tengan un alto índice de sospecha en pacientes con factores de riesgo para infecciones fúngicas sistémicas o diseminadas, especialmente cuando los síntomas son atípicos o no responden al tratamiento convencional. Como se evidenció en el presente caso, la clínica inicial pulmonar y gastrointestinal enmascaró la patología urológica subyacente.
- Reevaluación de hallazgos imagenológicos “sutiles”: Es fundamental reinterpretar y profundizar en hallazgos radiológicos iniciales que podrían ser inespecíficos, especialmente si el paciente tiene factores de riesgo. Estas señales, aunque no patognomónicas, pueden ser las únicas pistas tempranas de una enfermedad inusual.
- Enfoque multidisciplinario y escalonado: El abordaje de este caso requirió la participación de gastroenterología, neumonología, urología, radiología e infectología. Se recomienda un manejo colaborativo y escalonado que permita adaptar el diagnóstico y tratamiento a la complejidad del paciente y la evolución de los hallazgos, como la resistencia a los antifúngicos y la necesidad de procedimientos quirúrgicos.
- Optimización del control metabólico: La aparición de glicemias elevadas y hemoglobina glicosilada alta durante la hospitalización, indicando una diabetes

mellitus tipo 2 descompensada, es un factor de riesgo significativo para infecciones fúngicas. Un control estricto de la glucemia es esencial para reducir la susceptibilidad a estas infecciones y mejorar el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Chew, KKY; Kas, M.; Mancuso, P. Obstrucción del tracto urinario secundaria a micetomas: una revisión sistemática. *Soc. Int. Urol. J.* 2024. 5, 227-236. <https://doi.org/10.3390/siuj5030034>
- Trejos Serna, *et al.* Fungus Ball “Un silencioso microorganismo en el tracto urinario”: presentación de un caso. *RMP [Internet]*. 2024 Sep. 13;13(2):73-7. Available from: <https://revistas.unica.edu.pe/index.php/panacea/article/view/594>
- Sharma R, Bell D, Elfeky M, Fungal ball of the urinary tract. Reference article, *Radiopaedia.org*. (Accessed on 12 Nov 2024) <https://doi.org/10.53347/riD-64801>
- N.A.M. van Merode, *et al.* Successfully treated bilateral renal fungal balls with continuous Anidulafulgin irrigation. Accepted 24 October 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2020.101468>
- Nakano Y, Sekino Y, Takemoto K *et al.* Urinary tract fungal ball in a single kidney after total nephroureterocystectomy. *IJU Case Rep.* 2024; 7: 371-374.
- Mathiasen, ASF, Andersen, MFB, Antsupova, V. y Fode, M. (2025), «Caso del mes» del Hospital Herlev y Gentofte, Dinamarca: candidemia y bola fúngica en un paciente con diabetes en tratamiento con un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2. *BJU Int*, 136: 408-411. <https://doi.org/10.1111/bju.16466>
- Jian Liu *et al.* A Case of Misdiagnosed as Upper Urinary Tract Obstruction Caused by the Fungal Ball. *Infection and Drug Resistance* 2022;15 6109-6114
- Tan Wei. *et al.* Renal fungus ball a challenging clinical problem. *Urologia* 2017, (84), 2: 113-115. Doi: 105301/uro.5000201
- Alobaid K, Faty M, El-Nahas A, Al-Terki A, Khan Z. Renal fungus ball in a patient with retroperitoneal fibrosis: Unique complication in a rare disease. *Mycoses.* 2018 Jun;61(6):410-416. doi: 10.1111/myc.12745. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29430718.
- Abdeljaleel OA, Alnadhari I, Mahmoud S, Khachatryan G, Salah M, Ali O, Shamsodini A. Treatment of Renal Fungal Ball with Fluconazole Instillation Through a Nephrostomy Tube: Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2018 Oct 4;19:1179-1183. doi: 10.12659/AJCR.911113. PMID: 30282963; PMCID: PMC6180954.
- Salgado A, Vargas L. Comparación de la toxicidad renal entre Anfotericina B desoxicolato y liposomal en pacientes con micosis sistémicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2024;42(2):90-97.
- Organización Mundial de la Salud. Guía de manejo de infecciones fúngicas profundas [Internet]. Ginebra: OMS; 2023 [citado 2025 May 30]. Disponible en: http://www.who.int/fungal_infections/guidelines/es
- Praz V, Burruni R, *et al.* Fungus Ball in the urinary tract: A rare intity. *Canadian Urological Association.* Enero 2014;8(1-2): e118-20. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1254>
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Boulware AR, Conces J, Cornely OA, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2021 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e625-e642. doi: 10.1093/cid/ciab133
- Ma R, Zhang J, W, Li X. The diagnosis and management of renal fungal ball: A systematic review. *Mycopathologia.* 2023;188(5):457-465. doi: 10.1007/s11046-023-00788-w
- Tu S, Yang J, Pan B, Wang Q, Li H, Liu Y, *et al.* Diagnosis and treatment of renal fungal balls: A systematic review. *Curr Med Mycol.* 2022;8(2):29-37. doi: 10.18502/cmm.8.2.9839
- Lockhart SR, Govender NP, Pappas PG. The Epidemiology of Invasive Candidiasis. *J Fungi.* 2023;9(1):105. doi: 10.3390/jof9010105.



LESIONES INTRAURETRALES EXTENSAS SECUNDARIAS A VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) TRATADAS CON INMUNOTERAPIA. REPORTE DE CASO

Extended Intraurethral Human Papillomavirus (HPV) Lesions Treated with Immunotherapy: A Case Report

Yomaris Pimentel*, Mary Carmen Ferreiro**, Daniel Duarte*, Rosana Maita*, Juan Rosales*, Manuel Escorcía*, Manuel Nuñez*, Juan Moreno*, Manuel Franco*, Génesis Medina*, Eliezer Melean*, América Torres*, Roselin Alcon*, Jean Di Tizio*, María Gabriela González***

Recibido: 15/05/26 Aprobado: 09/06/26

RESUMEN

Palabras clave:

Uretra, Virus del Papiloma Humano (VPH), Dinitroclorobenceno (DNCB), Uretrocistoscopia, Condiloma Acuminado.

Introducción: Los condilomas intrauretrales extensos por Virus del Papiloma Humano (VPH) representan un desafío urológico con opciones de tratamiento limitadas y asociadas a alta morbilidad, como estenosis uretral. El VPH evade la respuesta inmune, facilitando la persistencia de la infección. El 2,4-dinitroclorobenceno (DNCB), un hipersensibilizante de contacto, ha demostrado ser eficaz en condilomas resistentes mediante la estimulación de la inmunidad innata. **Caso Clínico:** Se presenta el caso de un paciente masculino de 68 años con una lesión condilomatosa intrauretral extensa (desde la fosita navicular hasta la uretra prostática) y biopsia positiva para VPH de alto (53, 58) y bajo grado (6, 11). **Materiales y Métodos:** Se aplicó un esquema experimental de inmunoterapia intrauretral con DNCB al 0.02% en ungüento durante un total de 12 semanas, con monitoreo mediante uretrocistoscopia. **Resultados:** El paciente logró una remisión completa de las lesiones uretrales (100% de efectividad), sin presentar efectos adversos como uretrorragia o estenosis. **Conclusión:** La inmunoterapia con DNCB intrauretral representa una alternativa terapéutica segura y eficaz para las lesiones intrauretrales extensas por VPH, especialmente cuando las terapias ablativas se consideran de alto riesgo.

ABSTRACT

Keywords:

Urethra, Human Papillomavirus (HPV), Dinitrochlorobenzene (DNCB), Urethroscopy; Condyloma Acuminata

Extensive intraurethral condyloma acuminata caused by Human Papillomavirus (HPV) represent a urological challenge, with limited treatment options often associated with high morbidity, such as urethral stricture. HPV evades the immune response, facilitating persistent infection. 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB), a contact hypersensitizer, has proven effective in resistant condylomas by stimulating innate immunity. **Case Report:** We present the case of a 68-year-old male patient with an extensive intraurethral condylomatous lesion (extending from the fossa navicularis to the prostatic urethra). Biopsy confirmed infection with high-risk (53, 58) and low-risk (6, 11) HPV genotypes. **Materials and Methods:** An experimental intraurethral immunotherapy regimen was applied using 0.02% DNCB ointment for a total of 12 weeks, with follow-up monitoring via urethroscopy. **Results:** The patient achieved complete remission of the urethral lesions (100% efficacy), with no adverse effects such as urethrorrhagia or stricture formation reported. **Conclusion:** Intraurethral immunotherapy with DNCB represents a safe and effective therapeutic alternative for extensive intraurethral HPV lesions, particularly when ablative therapies are considered high-risk.

*Cátedra y Servicio de Urología del Hospital Vargas de Caracas, Universidad Central de Venezuela.

**Servicio de Dermatología y Sifilografía, Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela.

***Servicio de Dermatología y Sifilografía, Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo, Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela. Correo-e: dandua81@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las verrugas genitales o condilomas acuminados son las manifestaciones dermatológicas más comunes de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Si bien su localización más habitual es externa, la presencia de condilomas en la uretra (condilomas intrauretrales) constituye una presentación clínica inusual y un verdadero desafío terapéutico para el urólogo. Dada su baja incidencia, las guías de tratamiento de sociedades urológicas, como la *European Association of Urology* (EAU) y la *American Urological Association* (AUA), carecen de recomendaciones específicas para esta localización.

El VPH ha desarrollado complejos mecanismos para evadir la inmunidad innata del huésped, facilitando el establecimiento de un entorno inmunosupresor y la persistencia de la infección viral. La infección persistente por tipos de VPH oncogénicos (particularmente VPH16) puede progresar a carcinomas de células escamosas, lo que está asociado a la expresión selectiva de las oncoproteínas virales E6 y E7.¹⁻³

La inmunoterapia tópica con agentes inmunoestimulantes, como el 2,4-dinitroclorobenceno (DNCB), ha sido reconocida como una terapia prometedora para las verrugas resistentes. El DNCB es un hipersensibilizante de contacto que activa las defensas inmunitarias adaptativas mediante la inducción de una fuerte inflamación cutánea e hiperinflamación, lo que provoca una respuesta Th2 con infiltración de células mieloides productoras de arginasa-1. Este mecanismo sugiere una alternativa viable para el tratamiento de infecciones persistentes por VPH.³

El objetivo de este reporte de caso es describir el manejo exitoso de una lesión condilomatosa intrauretral extensa, secundaria a infección por VPH de alto y bajo grado, mediante la aplicación de inmunoterapia intrauretral con DNCB.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Información del Paciente

Se trata de un paciente masculino de 68 años de edad, quien acude al Hospital Vargas de Caracas refiriendo síntomas del tracto urinario inferior (STUI) desde enero de 2023.

Hallazgos clínicos

El Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) fue de 18 puntos (síntomas moderados). El ecosonograma urológico reveló un residuo postmiccional de 118 cc y un volumen prostático de 110 gr.

Tras el fracaso del tratamiento médico combinado, el paciente progresó a retención aguda de orina (RAO), requiriendo la colocación de una Sonda Uretrovesical (SUV). Tras múltiples recambios de sonda, el paciente comenzó a presentar cistitis y uretrorragia persistente.

En abril de 2023, se realizó una uretroscopia. Se evidenciaron lesiones filiformes y papilomatosas de color blanquecino y rosado que se extendían desde la fosita navicular hasta la uretra prostática (Figura 1). Se procedió a la toma de biopsia en frío. El estudio anatomopatológico y molecular confirmó la presencia de ADN de VPH con una infección mixta: tipos de bajo grado (6 y 11) y tipos de alto grado (53 y 58).

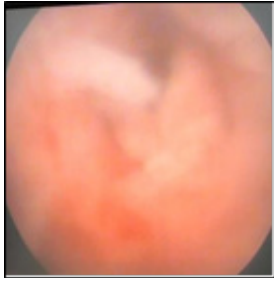


Figura 1. Uretrocistoscopia Inicial

El caso fue evaluado conjuntamente con el servicio de Dermatología y Sifilografía, quienes propusieron la inmunoterapia intrauretral con DNCB debido a la extensión de la lesión y el riesgo de morbilidad asociado a la resección.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se diseñó un estudio prospectivo experimental de caso control.

Prueba de Sensibilización

Se realizó una prueba de sensibilización utilizando DNCB en ungüento al 2%. Se aplicaron dos círculos de papel de filtro de 1 cm de diámetro en las caras internas de los muslos durante 72 horas. Se documentó una reacción inflamatoria eritematosa circular, confirmando la efectividad del hipersensibilizante (Figura 2).



Figura 2. Prueba de sensibilización

Tratamiento realizado

El tratamiento fue administrado de forma experimental (el esquema no se describe de forma estandarizada en la literatura) y ajustado a la respuesta clínica del paciente. El procedimiento se realizó mediante la aplicación de 1 gr de DNCB al 0,02% en ungüento sobre la sonda uretrovesical, a nivel de 1 cm por encima del balón de la sonda hasta el extremo distal de la misma, para garantizar que la medicina este en contacto con las paredes de la uretra desde el cuello vesical hasta la fosa navicular, con posterior insuflación del balón con 10 cc de solución salina al 0,9%. Cada aplicación se mantuvo por una duración de 24 horas, con un intervalo de dos semanas entre ellas.

El esquema de tratamiento consistió en:

- *Fase de inicial:* Una aplicación semanal durante 6 semanas.
- *Fase de mantenimiento:* Tras la primera uretrocistoscopia de control, una aplicación semanal durante 4 semanas.
- *Fase Final:* Una aplicación semanal durante 2 semanas.

SEGUIMIENTO Y RESULTADOS

Se realizaron uretrocistoscopias de control a intervalos definidos para evaluar la respuesta:

A las 6 semanas: Se evidenció una mejoría del 60% respecto al día del diagnóstico. (Figura 3). *A las 4 semanas adicionales (Total 10 semanas):* Se observó una mejoría notoria, alcanzando una efectividad del 90% en comparación con el control inicial (Figura 4). *A las 12 semanas (Finalización del esquema):*

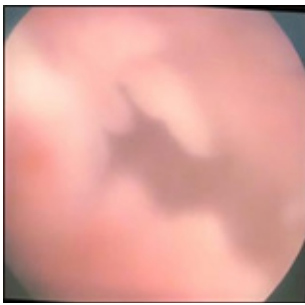


Figura 3. Uretrocistoscopia a las 6 semanas

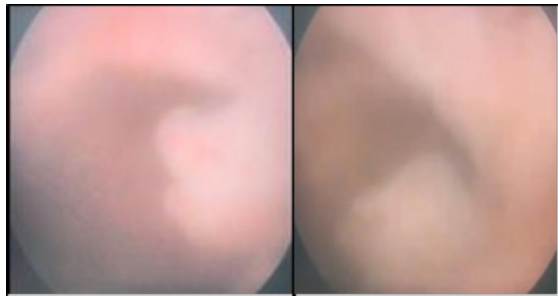


Figura 4. Uretrocistoscopia a las 10 semanas

La uretrocistoscopia de control (15 de octubre) confirmó la ausencia total de lesiones en todo el trayecto uretral, logrando una efectividad del 100% (Figura 5).



Figura 5. Uretrocistoscopia Final

El paciente no presentó complicaciones ni efectos adversos asociados a la aplicación intrauretral de DNCB, tales como uretrorragia o estenosis uretral.

Posteriormente, el paciente fue sometido a una adenomectomía prostática abierta (técnica de Millin) el 15 de octubre de 2025 (programada por su adenoma de 110 gr), cuya biopsia fue negativa para VPH.

DISCUSIÓN

El manejo de los condilomas intrauretrales, especialmente los que son extensos y contienen tipos de VPH de alto riesgo, es complejo. Las opciones terapéuticas convencionales han incluido la ablación por láser, la resección electroquirúrgica, el 5-fluorouracilo (5-FU) y el Imiquimod.⁴⁻⁶

La literatura reporta que el 5-FU (un antimetabolito) y el Imiquimod (un modulador de la respuesta inmune, activando la inmunidad innata, por lo que su respuesta es local) aplicados tópicamente en la uretra están asociados a efectos adversos locales significativos, incluyendo enrojecimiento, ardor, uretrorragia, estenosis y úlceras, lo que puede limitar su eficacia.⁴ El láser de CO₂, aunque es efectivo para la vaporización de las verrugas, presenta altas tasas de recurrencia y riesgo de complicaciones como cicatrices o estenosis uretral.⁵⁻⁶ En contraste, la eficacia reportada para Imiquimod en condilomas externos masculinos es limitada (33% al 40% de erradicación total).⁷

La comparación de nuestro estudio con estas alternativas demuestra la superioridad y precisión del DNCB intrauretral en esta patología. El uso del DNCB en nuestro paciente no solo logró la erradicación completa de la lesión (100%), sino que también, se caracterizó por la ausencia de efectos adversos anatómicos como la uretrorragia o la estenosis, y una importante característica de no recidiva hasta el seguimiento postoperatorio de la prostatectomía.

La activación de la inmunidad adaptativa mediante el DNCB parece ser una vía más efectiva para lograr una respuesta terapéutica completa en el tejido uretral afectado. Es fundamental destacar que este es un estudio pionero en el uso de DNCB en VPH intrauretral

extenso, por lo que la información disponible es limitada y el procedimiento requiere la colaboración estrecha con el servicio de dermatología.

CONCLUSIONES

El VPH intrauretral es una entidad clínica poco común. Los tratamientos conocidos históricamente ocasionan efectos secundarios anatómicos e inmunológicos que impactan negativamente en la calidad de vida del paciente.

La uretrocistoscopia desempeña un papel vital tanto en el diagnóstico y la tipificación de las lesiones, como en el seguimiento de la respuesta terapéutica.

La inmunoterapia tópica con Dinitroclorobenceno (DNCB) administrada intrauretral demostró ser un tratamiento altamente eficaz (100% de erradicación) y seguro para las lesiones intrauretrales extensas por VPH, sin generar complicaciones de estenosis o recidiva en este caso.

Esta nueva indicación terapéutica subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario, requiriendo el trabajo en equipo con el servicio de dermatología para la preparación y manejo adecuado del agente hipersensibilizante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tran LS, Bergot A-S, Mattarollo SR, Mittal D, Frazer IH. Human Papillomavirus E7 oncoprotein transgenic skin develops an enhanced inflammatory response to 2,4- Dinitrochlorobenzene by an arginase- 1-dependent mechanism. *J Invest Dermatol.* 2014;134(9):2438–46.
2. Tran LS, Mittal D, Mattarollo SR, Frazer IH. Interleukin-17^a Promotes Arginase-1 Production and 2,4- Dinitrochlorobenzene-Induced Acute Hyperinflammation in Human Papillomavirus E7 Oncoprotein- Expressing Skin. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1361-9.
3. Belij S, Popov A, Zolotarevski L. Systemic immunomodulatory effects of topical dinitrochlorobenzene (DNCB) in rats. Activity of peripheral blood polymorphonuclear cells. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2012;33(1):168-80.
4. Vives Á, Vazquez A, Rajmil O, Cosentino M. Urethral condylomas in men: experience in 123 patients without previous treatment. *Int J STD AIDS.* 2016 Jan;27(1):39-43. doi: 10.1177/0956462415574627.
5. De Lima MM, Granja F. Tratamiento de lesiones genitales con vaporización láser de diodo. *BMC Urol.* 2015;15:39.
6. Ribeiro DC, Almeida AC, Moreira de Rezende AS, Tolentino NG, Nunes NF, de Mello BL. Ressecção endoscópica de extensa lesão condilomatosa uretral – relato de caso e revisão de la literatura. *Rev Med (São Paulo).* 2022;101(4):e187644.
7. Baylon Rebelin JA, Viveros Contreras C. Manejo de la infección por virus del papiloma humano con Imiquimod [Informe]. México D. F.; 2000. <https://hdl.handle.net/20.500.14330/TES01000277648>.



CRIOABLACIÓN PARA TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA FOCALIZADO: PRIMEROS CASOS EN VENEZUELA

Cryoablation for the Treatment of Focal Prostate Cancer: First cases in Venezuela

Wolmar Granado^{*1}, Venezia Rodríguez², Vicente Vetencourt, Betsy Bolaños, Adela Barrios,
Simón Paz, Willian Ferrer, Cesar Malave, Ariel Kaufman, Gastone Valongo,
Jackson Briones, Oswaldo Carmona, Fernando Bianco

Recibido:09/05/26 Aprobado: 09/06/26

RESUMEN

Palabras clave:




Cáncer de
próstata,
Terapia focal,
Crioablación

Introducción: El cáncer de próstata representa el segundo cáncer más común a nivel mundial, solo detrás del cáncer de piel no melanoma. 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. El tratamiento de estos pacientes ha consistido en la resección quirúrgica o la radioterapia de toda la glándula, dos opciones que ofrecen un resultado oncológico adecuado. Desafortunadamente, tales tratamientos se asocian con daños involuntarios a las estructuras circundantes, como el esfínter urinario, el suelo pélvico y los haces neurovasculares, que pueden afectar negativamente la función urinaria y sexual del paciente. El aumento de la intolerancia de los pacientes a estos efectos secundarios ha generado un impulso para desarrollar enfoques de tratamiento alternativos con énfasis en maximizar los resultados funcionales genitourinarios sin comprometer el resultado oncológico. Debido a los avances en las estrategias de diagnóstico por imágenes y biopsia, las terapias ablativas focales recientemente han atraído mucho interés y ofrecen un tratamiento primario alternativo para los pacientes con enfermedad localizada aun en estudio. La crioablación focal utiliza la extracción de calor de los tejidos para generar una bola de hielo y causar la destrucción del tejido, al tiempo que preserva las regiones prostáticas no afectadas. **Caso Clínico:** Presentamos el caso de un paciente de 83 años, con antecedente de ADC de próstata ISUP 3, tratado previamente con radioterapia quien luego de 8 años libre de enfermedad, presenta incremento del PSA por lo cual se constata una lesión en región periférica a predominio izquierdo mediante resonancia multiparamétrica, posteriormente se biopsia evidenciándose la reaparición del cáncer en dos focos. **Planteamiento Resolutivo:** En base a las características clínicas, la lesión target y el manejo terapéutico previo se decidió su resolución mediante la crioablación prostática con fusión de imágenes. El seguimiento inicial de laboratorio luego de 3 meses confirma el éxito terapéutico de dicho procedimiento junto a la evolución clínica satisfactoria. Consideramos esta novedosa propuesta alternativa para el manejo terapéutico del cáncer de próstata localizado.

ABSTRACT

Keywords:
Prostate cancer,
Focal therapy,
Cryoablation

Introduction: Prostate cancer represents the second most common cancer worldwide, only behind non-melanoma skin cancer. In Venezuela, according to figures from the World Health Organization (WHO), it is estimated that the age-standardized incidence rate of prostate cancer for 2020 was between 45 to 68.5 cases per 100,000 men, only surpassed by Brazil and comparable to Caribbean countries such as Barbados, Haiti, Jamaica, and parts of southern Africa. The treatment of these patients has consisted of surgical resection or radiotherapy of the entire gland, two options that offer an adequate oncological outcome. Unfortunately, such treatments are associated with involuntary damage to surrounding structures, such as the urinary sphincter, the pelvic floor, and the neurovascular bundles, which can negatively affect the patient's urinary and sexual function. The increase in patients' intolerance to these side effects has generated an impetus to develop alternative treatment approaches with an emphasis on maximizing genitourinary functional outcomes without compromising the oncological outcome. Due to advances in imaging and biopsy diagnostic strategies, focal ablative therapies have recently attracted much interest and offer an alternative primary treatment for patients with localized disease still under study. Focal cryoablation uses the extraction of heat from tissues to generate an ice ball and cause tissue destruction, while preserving unaffected prostatic regions. **Clinical case:** We present the case of an 83-year-old patient, with a history of prostate ADC ISUP 3, previously treated with radiotherapy who, after 8 years disease-free, presents an increase in PSA, for which a lesion is detected in the peripheral region, predominantly on the left, through multiparametric resonance, and later biopsied, showing the reappearance of cancer in two foci. **Resolutive approach:** Based on the clinical characteristics, the target lesion, and the previous therapeutic management, it was decided to resolve it through prostate cryoablation with image fusion. The initial laboratory follow-up after 3 months confirms the therapeutic success of this procedure along with satisfactory clinical evolution. We consider this a novel alternative proposal for the therapeutic management of localized prostate cancer.

Crioablación para tratamiento de cáncer de próstata focalizado: Primeros casos en Venezuela

Granado W, Rodríguez V, Vetencourt V, Bolaños B, Barrios A, Paz S, Ferrer W, Malave C, Kaufman A, Valongo G, Briones J, Carmona O, Bianco F.

Caracas, Julio de 2025

Video: <https://drive.google.com/file/d/1y38F11LZMDNmKYdbdPzlxufjkViiS6gA/view?usp=sharing>



CONTROL LUMBOSCÓPICO PRECOZ DE LA IRRIGACIÓN ARTERIAL EN PRESENCIA DE NEFRECTOMÍAS RADICALES COMPLEJAS

Early Lumboscopic control of Arterial irrigation in the presence of complex Radical Nephrectomies

Isabel Urdaneta*¹, Oscar Alarcón, Ruth Vera, Silvania Lampe, Iván Sucheni, Daniel Caffroni, Pablo Sánchez, Juan López, Manuel Rey, Paul Escovar

Recibido: 12/05/26 Aprobado: 12/06/26

RESUMEN

Palabras clave:

Nefrectomía Radical, Arteria Renal, acceso lumboscópico, Ligadura precoz, Tumor renal

La Nefrectomía Radical representa un procedimiento quirúrgico habitual, estando estandarizada en su secuencia técnica el acceso y control inicial de la irrigación arterial, bajo las premisas de reducción potencial de la migración tumoral o de sangramientos desestabilizantes. Sin embargo, el abordaje precoz a la arteria renal pudiese relacionarse con situaciones de extrema complejidad y peligrosos desafíos durante la presentación particular de las masas tumorales. Tal es el caso de grandes volúmenes de tumor en coincidencia con elementos venosos de amplios diámetros que demandan su cuidadoso y suficiente desplazamiento a fin de acceder al tronco arterial principal. Las condiciones podrían agregar dificultad extrema, cuando el volumen tumoral es de inusitada localización anterior, que se desplaza por delante del hilio renal, y aún peor si se asocia con la trombosis de la vena renal. También la presencia simultánea de irrigación arterial múltiple o de división precoz, la excesiva existencia de circulación neoformada, los plastrones adenopáticos próximos y los limitados planos de disección con órganos vecinos, son instancias relacionadas con mayores exigencias para el conveniente control arterial de inicio. Pero amén de lo expresado, la connotación es aún superior en presencia de riñones derechos con venas de corta longitud, especialmente cuando existe el agregado de trombos en el interior de la Vena Cava. Describimos en este video, nuestra propuesta inédita, de ligadura precoz de la arteria renal, a través de un acceso lumboscópico y sus evidentes beneficios ante la necesidad de ejecución de Nefrectomías Radicales de extrema complejidad. La técnica a la que denominamos "Embolización Lumboscópica", es válida tanto durante procedimientos de cirugía convencional o bien laparoscópico.

ABSTRACT

Keywords:

Radical Nephrectomy, Renal Artery, Lumboscopic access, Early ligation, Renal tumor

Radical Nephrectomy represents a common surgical procedure, with access and initial control of the arterial supply being standardized in its technical sequence, under the premises of potential reduction of tumor migration or destabilizing bleeding. However, early approach to the renal artery could be related to situations of extreme complexity and dangerous challenges during the particular presentation of tumor masses. Such is the case, of large tumor volumes coinciding with venous elements of large diameters that require careful and sufficient displacement in order to access the main arterial trunk. Other conditions could add extreme difficulty, when large tumor volume is of unusual anterior location, moving in front of the renal hilum, and even worse if it is associated with renal vein thrombosis. Also, the simultaneous presence of multiple arterial irrigation or early division, the excessive existence of newly formed circulation, nearby adenopathic plastrons and limited dissection planes with neighboring organs, these are instances related to greater demands for adequate initial arterial control. But in addition to what has been expressed, the connotation is even higher in the presence of right kidneys with short veins, especially when there is the addition of thrombi inside the Vena Cava. In this video, we describe our unedited proposal for early ligation of the renal artery, through lumboscopic access, and its obvious benefits in the face of the need to perform radical nephrectomies of extreme complexity. The technique we call "Lumboscopic Embolization" is valid during both conventional and laparoscopic surgery procedures.

*Instituto Docente de Urología – Valencia, estado Carabobo - Venezuela. Correo-e: isabelcurdanetad@gmail.com



Video: https://drive.google.com/file/d/1Rj9SUSHBPAf_jRSsSXmwi3cxRhwQdpJN/view?usp=sharing



INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Información General

La REVISTA VENEZOLANA DE UROLOGÍA es el órgano de difusión oficial de la Sociedad Venezolana de Urología (SVU), publica semestralmente Trabajos Originales, Revisión de Temas y Reportes de Casos relevantes en el campo de la Urología y especialidades afines, que aporten al ejercicio y contribuyan al avance del conocimiento en la en esta área del saber. Incluida la sección de “Cartas al Editor”, espacio abierto a comentarios y al análisis del material expuesto en la misma.

La REVISTA VENEZOLANA DE UROLOGÍA sigue las instrucciones de Uniforms Requirements For Manuscripts Submitted To Biomedical Journals redactadas por el International Committee of Medical Journal Editors. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

2. Envío del manuscrito

El manuscrito (Word para Windows), acompañado de una carta de presentación al editor, deben ser enviados por correo electrónico a la siguiente dirección: **revistasoveuro@gmail.com**. Las tablas y las figuras, si las hubiese, deben esta al final del trabajo y además deben ser enviadas como archivos individuales (uno para cada figura o tabla). En el contenido del manuscrito se deban incluir los nombres de tres posibles árbitros con su dirección postal de trabajo y electrónica. El Comité Editorial se reserva el derecho de decidir si utiliza alguno de los revisores sugeridos. Todo lo referente a la correspondencia, incluidos la opinión de los árbitros, los requerimientos producto de

la revisión del trabajo y la notificación de la decisión del Comité Editorial, será realizado por correo electrónico.

3. Carta de presentación

El manuscrito debe está acompañado de una carta firmada por todos los autores, donde se manifiesta que han participada activamente en la ejecución del mismo, que no ha sido publicado con anterioridad y que conocen que se está enviando a publicación a la Revista Venezolana de Urología. La autoría debe está basada en:

1) Contribución sustancial a la concepción y diseño del estudio, obtención de datos o su análisis e interpretación, 2) Revisión crítica del artículo y 3) Aprobación de la versión final a ser publicada. Aquellos miembros que no cumplan con los criterios para ser autores, deben ser mencionados con su permiso, en la sección de ‘Agradecimientos’. Los Autores deberán firmar una planilla, donde especifiquen su participación. El orden de aparición de los autores, es una decisión conjunta del grupo y deben aparecer aparte, su unidad de adscripción (sitio de trabajo), la dirección del autor de correspondencia y sus correos electrónicos. Los autores deberán enviar su ORCID (*Open Research and Contribution ID*), registro en el siguiente link: <https://orcid.org/register>

4. Sistema de Arbitraje

Se usará la vía electrónica, como medio para las comunicaciones. Todos los trabajos serán sometidos a la consideración del Comité Editorial de la Revista, el cual decidirá si deben ser enviados a arbitraje, o si se rechazan por no cumplir las normas editoriales o no tener la calidad suficiente. Para su aprobación el manuscrito es sometido a un proceso de **ARBITRAJE DOBLE CIEGO**, por tres expertos en el área objeto de la comunicación y solo por uno



en el caso de revisiones. Una vez publicado el artículo se convierte en propiedad de la Sociedad Venezolana de Urología.

Si las opiniones de dos árbitros coinciden, el Comité Editorial podrá tomar una decisión; en caso de una discrepancia, se esperará la opinión del tercer árbitro. Si la situación lo amerita, se podrán solicitar otras opiniones. Los autores recibirán, tanto en el caso de modificaciones con el de rechazo, las opiniones completas respecto al trabajo. El plazo para responder a las recomendaciones de los árbitros, tendrá un máximo de 2 meses, pasados los cuales, el trabajo será rechazado o readmitido como nuevo.

5. Secciones del Manuscrito

Todo trabajo debe ser escrito a doble espacio, con amplios márgenes y numeración de páginas. Los Trabajos Originales, las Revisiones y los Reportes de Casos, deben ser contribuciones inéditas de importancia para el avance del conocimiento en el tema objeto de estudio. Deben incluir en la primera página: el título del trabajo. A continuación, y en otra línea irá el título en inglés, escrito en negrillas y centrado, el nombre completo de los autores (sin usar títulos profesionales), seguidos por superíndices de números consecutivos, que correspondan a cada una de las instituciones a las que están afiliados. A continuación, se escribirá el título corto del trabajo (para los encabezamientos de las páginas), con un máximo de 10 palabras. En renglones aparte, se escribirán de tres a seis palabras clave en español e inglés y un título corto de no más de 75 caracteres. en el idioma que fue realizado el manuscrito. A continuación, se presentarán un resumen en español y el título y el resumen (Abstract). Si el autor no está capacitado en el idioma inglés, es importante que consulte a un especialista en lengua inglesa, antes de enviar los trabajos

o resúmenes en ese idioma. Un trabajo puede ser rechazado, si requiere de muchas correcciones lingüísticas. Los Trabajos Originales, estarán divididos en: Resumen en español e inglés, Introducción, Material y Métodos o Pacientes y Métodos (si el trabajo se refiere a seres humanos), Resultados, Discusión, Conclusiones. Agradecimientos y Referencias.

El Resumen, debe establecer los objetivos, las observaciones originales y las conclusiones basadas en los resultados presentados. No debe contener referencias ni ser estructurado y no contener más de 250 palabras. Se deben evitar las abreviaturas y si son necesarias, se deben definir en la primera mención. Los estudios con humanos deben incluir, en la descripción del Material utilizado, la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación y seguir los delineamientos de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2008 y el consentimiento de los individuos participantes. Se debe evitar el uso de iniciales o números de Historia de los Hospitales y no se aceptarán fotografías del rostro del paciente sin su consentimiento escrito. Aquellos estudios que involucren animales, también deben seguir el Código de Ética correspondiente, que cumpla con los estándares internacionales establecidos para el uso, cuidado y tratamiento humano de los animales de laboratorio.

DIVULGACION DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores deben revelar todas las relaciones o intereses que puedan influir o sesgar el trabajo. Aunque el autor pueda sentir que no hay conflictos, la divulgación de cualquier relación o interés brinda una mayor transparencia, lo cual lleva a una evaluación más precisa y objetiva del



trabajo. Los lectores podrían percibir un conflicto de intereses como real o probable, lo cual no implica que una relación financiera con una organización que patrocinó la investigación sea inapropiada. Ejemplos de posibles conflictos de intereses que están directa o indirectamente relacionados con la investigación pueden incluir, entre otros, los siguientes:

- Becas de investigación de entes patrocinantes (se debe suministrar los datos completos del patrocinio).
- Honorarios como conferencista en simposios, etc.
- Apoyo financiero para asistir a simposios.
- Apoyo financiero para programas educativos.
- Apoyo de algún patrocinador de proyectos.
- Puesto en el consejo asesor o en el consejo de administración u otro tipo de relaciones de gestión.
- Múltiples afiliaciones.
- Relaciones financieras, por ejemplo: propiedad de capital o intereses de inversión, derechos de propiedad intelectual (por ejemplo, patentes, derechos de autor y regalías de dichos derechos), cónyuge y/o hijos que puedan tener interés financiero en el trabajo.

Los intereses que van más allá de los intereses financieros y la compensación (intereses no financieros) que puedan ser importante para los lectores también deberán ser divulgados. Estos pueden incluir, entre otros, relaciones personales o intereses en competencia directa o indirectamente vinculados a la investigación, o intereses

profesionales o creencias personales que puedan influir en la investigación.

Si no existe conflicto, los autores deben indicar:

- **“Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses”

Los Resultados, deben ser presentados en tiempo pretérito. en una secuencia lógica en el texto, tablas y Figuras. No debe repetirse la información que esté en las tablas y figuras. Solo se deben resaltar las observaciones importantes.

La Discusión debe hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y relacionar los resultados obtenidos con los hallados en otras investigaciones. Debe contener las implicaciones de los nuevos hallazgos, sus limitaciones, y sugerir los delineamientos de futuras investigaciones.

Las Conclusiones deben contener un resumen de los aspectos más importantes del trabajo (aportes, hallazgos y sugerencias).

Las Revisiones deben estar escritas, preferentemente por especialistas en el campo objeto de las mismas y contener las contribuciones del autor, ya sea en las referencias o con una discusión del tema revisado. No se aceptarán revisiones que consistan meramente de una descripción bibliográfica, sin incluir un análisis. El cuerpo de las revisiones es libre, aunque es conveniente subdividirlo en secciones.

Los Reportes de Casos deben consistir en la presentación de casos clínicos poco frecuentes en la práctica médica urológica. Deben incluir la descripción del caso y una discusión con el apoyo bibliográfico correspondiente.



Las Cartas al Editor, deben ser comentarios a publicaciones recientes en la revista y en lo posible, no deben exceder dos páginas, incluidas las referencias.

Tablas. Las tablas deben ocupar una página cada una y estar numeradas en romanos. Deben contener un título descriptivo escrito en mayúsculas y centrado. Las columnas no deben separarse con líneas. Las notas referentes a lo expresado en el cuerpo de la tabla, deben ser escritas al pie de la misma, precedidas de los símbolos correspondientes. La revista no acepta la expresión "Fuente de información", cuando se refiere a resultados reflejados en el mismo artículo, solo si provienen de otro material. Si el artículo está escrito en español, los números decimales se deben separar con una coma y si está escrito en inglés, con un punto.

Figuras. Para las figuras deben seguirse los siguientes puntos generales: Cada figura debe ser enviada en un archivo separado, en formato del programa en el que se realizó. El número de la figura debe ser arábica y de acuerdo con la secuencia en el texto. Asegurarse que el tipo de letra y el tamaño sean uniformes. Utilizar solamente los formatos Arial, o Times. Las imágenes deben ser de un tamaño aproximado al solicitado para la versión impresa. Las leyendas de las figuras se deben enviar por separado, con suficiente información para no tener que recurrir al texto.

Fotografías. Pueden ser en blanco y negro o en color, deben tener un contraste adecuado para su reproducción y estar en formato JPG o PNG. con las siguientes condiciones: las fotografías en color o en gradaciones de gris, deben tener un mínimo de 300 dpi, las de figuras y gráficos un mínimo de 600 dpi y la combinación de ambas de 500 dpi. En el caso de las microfotografías electrónicas,

debe extremarse el cuidado de la nitidez de los hallazgos reportados y señalarlos por medio de símbolos. También se debe indicar el aumento utilizado. Las leyendas no deben estar incorporadas a la fotografía y estas deben presentarse en página aparte, en forma lo suficientemente explicativa, sin tener que acudir al texto. La Revista no aceptará fotografías tomadas de otras revistas sin la respectiva autorización.

Referencias. Las Referencias deben ser citadas siguiendo los Requisitos de Uniformidad para manuscritos presentados en revistas biomédicas, siguiendo las Normas Vancouver, lo cual puede ser consultado en español, en el siguiente enlace: <http://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/#ejemplos>

Numere las referencias consecutivamente según el orden en que se mencionen por primera vez en el texto. En cuadros y leyendas, las referencias se identificarán mediante números arábigos entre corchetes. Las referencias citadas únicamente en las tablas o ilustraciones se numerarán siguiendo la secuencia establecida por la primera mención que se haga en el texto de la tabla o figura en concreto. Los autores verificarán las referencias cotejándolas con los documentos originales, para así evitar realizar citas de citas.

El número de citas bibliográficas no debe ser excesivo, alrededor de treinta (30) como máximo, en el caso de un artículo completo de investigación y de cuarenta y cinco (45) cuando se trate de una revisión bibliográfica.

Algunos ejemplos a continuación:

(1) Artículo estándar

Autor/es*. Título del artículo. Abreviatura** internacional de la revista. año; volumen



(número***): página inicial-final del artículo.

Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124(16): 606-12.

* Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al. (Nota: la National Library of Medicine en la base de datos Medline incluye todos los autores).

** Las abreviaturas internacionales pueden consultarse en “Journals Database” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>) de PubMed

*** El número y el mes son optativos si la revista dispone de una paginación continua a lo largo del volumen.

(2) Capítulo de libro

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En*: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. página inicial-final del capítulo.

Mehta SJ. Dolor abdominal. En: Friedman HH, coordinador. Manual de Diagnóstico Médico. 5ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p.183-90.

(3) Artículo de revista en Internet Autor/es del

artículo. Título del artículo.

Nombre de la revista [revista en Internet]* año [fecha de consulta]**; volumen (número): [Extensión/páginas***]. Dirección electrónica.

Francés I, Barandiarán M, Marcellán T, Moreno L. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en Internet]* 2003 septiembre-diciembre. [acceso 19 de octubre de 2005]; 26(3). Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html>

* Puede sustituirse por: [Revista on-line], [Internet], [Revista en línea] ** [acceso....], [consultado...], [citado...]

*** Si constase