



Boletín del Colegio Mexicano de Urología

CONTENIDO

EDITORIAL

- Investigación clínica 5
Yáñez Aguilar EO.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Nefrolitotomía anatórica abierta vs nefrolitotomía anatórica laparoscópica
Resultados y comorbilidades. 6
Gómez-Regalado F, Becerra-Cárdenas J, Manzo-Pérez B, Segura-Ortega MA, Almanzor-González O.
- ¿Realmente la visualización del procedimiento endourológico en
consultorio disminuye el dolor? 12
Vega-Tepos IE, Gutiérrez-Jiménez AA, Jiménez-Lopez LA.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Perspectiva integral del cáncer de próstata: aspectos moleculares
al servicio de la clínica 16
*Delgado-Balderas JR, Sánchez-Domínguez CN, Yee-De León JF, Garza-Guajardo R,
Hernández-Barajas D, Abarca-Blanco A, Garza-Rodríguez ML, Robles-Torres JI, Gómez-Guerra LS.*

CASOS CLÍNICOS

- Carcinoma de uretra primario, reporte de caso y revisión de la literatura 25
Cervantes-González OA, García Nares S, Sánchez-Ramírez VW, Reyes-Arias O, Shuck-Bello CE.
- Hernia vesical inguino-escrotal: reporte de caso 29
Briseño-Rentería JI, Heredia-Porto O, Zamora-Varela FR, Briseño-Moran AE.
- Poliorquidismo: reporte de un caso y revisión de la literatura 33
Calao-Pérez MA, Durán-Ortiz S.
- Linfoma testicular bilateral no Hodgkin tipo células B. Reporte de un caso 38
Frausto-Gutiérrez G, Briseño Rentería JI, Zamora Varela FR, Gallegos-Corona MA.

Vol. 33, enero-abril 2018

Boletín del Colegio Mexicano de Urología, A.C.



BOLETÍN DEL COLEGIO MEXICANO DE UROLOGÍA, A.C. Vol. 33, núm. 1, enero - abril 2018, es una publicación cuatrimestral editada por el Colegio Mexicano de Urología Nacional, A.C., Montecito No. 38, Piso 33, Oficina 32, Col. Nápoles, C.P. 03810 CDMX, México. Tel. directo: (01-55) 9000-8053. <http://www.cmu.org.mx>. **Editor responsable:** Dr. Abraham M. Santacruz Romero. **Asistente:** Lic. Angélica M. Arévalo Zacarías. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo del título (04-2011-120810340400-106). ISSN: (0187-4829). Licitud de Título Núm. 016. Licitud de Contenido Núm. 008, de fecha 15 de agosto de 1979, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Los conceptos vertidos en los artículos publicados en este Boletín son de la responsabilidad exclusiva de sus autores, y no reflejan necesariamente el criterio de el **Colegio Mexicano de Urología Nacional, A.C.** Este número se terminó de imprimir el 28 de febrero de 2018.

Arte, diseño editorial, composición tipográfica, proceso fotomecánico, impresión y acabado por **Ediciones Berit FGV, S.A. de C.V.** Oficinas: Tepetates 29Bis. Col. Santa Isabel Tola. C.P. 07010. CDMX, México. Tels.: 7090-9001 y 5759-5164. Correo electrónico: edicionesberit@gmail.com

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del **Colegio Mexicano de Urología Nacional, A.C.**



Mesa Directiva Nacional 2017-2019

Dr. Ismael Sedano Portillo
Dr. Ignacio López Caballero
Dr. Héctor Alfonso Solano Moreno
Dr. Carlos Arturo Muñoz Rangel
Dr. Virgilio Augusto López Sámano
Dr. Pedro Ávila Herrera
Dr. Manuel Humberto Hernández Bustillo
Dr. Vicente Xavier García Torres

Presidente
Vicepresidente
Secretario Propietario
Secretario Propietario
Tesorero
Secretario Suplente
Secretario Suplente
Tesorero Suplente

Dr. Eduardo A. Serrano Brambila

Ex-Presidente Inmediato

COMITÉ EDITORIAL

Editor

Dr. Abraham Moisés Santacruz Romero

Co-Editores

Dr. Eduardo A. Serrano Brambila
Dr. Jorge Moreno Palacios

PÁGINA WEB

Dr. Carlos Arturo Muñoz Rangel
Dr. Rodrigo León Mar

COORDINACIONES DEL COLEGIO MEXICANO DE UROLOGÍA NACIONAL

Coordinación de Educación y Actividades Científicas

Dr. Félix Santaella Torres

Coordinación de Asuntos Internacionales

Dr. Andrés Hernández Porras

Coordinación Capítulo de Laparoscopia

Dr. José Humberto Hernández Hernández

Coordinación Capítulo de Urodinamia, Uroginecología y Uroneurología

Dr. Sergio Ureta Sánchez
Dr. Eduardo A. Serrano Brambila

Coordinación Capítulo de Oncología

Dr. Juan Carlos Huerta Gómez/1er Coordinador
Dr. Ramiro Flores Ojeda
Dr. Héctor Alfonso Solano Moreno
Dr. Guillermo Sánchez Villaseñor
Dr. Luis Carlos Sánchez Martínez
Dr. Andrés Martínez Cornelio

Coordinación Capítulo de Litiasis

Dr. Efraín Maldonado Alcaráz
Dr. Guillermo Montoya Martínez
Dr. Pedro Ávila Herrera
Dr. Octavio Francisco Hernández Ordoñez

Coordinación Capítulo de Pediatría

Dr. Jaime Vargas Basterra/1er Coordinador
Dr. José Manuel García de León Gómez

CONSEJO CONSULTIVO DE EX-PRESIDENTES

Dr. Federico Ortiz Quezada
Dr. Héctor Berea Domínguez
Dr. Rodolfo Gómez Rodríguez
Dr. Emilio de la Peña Zayas +
Dr. Rafael Sandoval Parra +
Dr. Abraham Moisés Santacruz Romero
Dr. Fernando Gómez Orta
Dr. Raúl Martínez Sánchez
Dr. Marco A. Ugartechea Ontiveros +
Dr. Sergio Ureta Sánchez
Dr. José Antonio Muñoz Reyes
Dr. Enrique Trejo González
Dr. Eleazar Yáñez Aguilar
Dr. Roberto Vega Serrano
Dr. Luis Rodríguez Gutiérrez
Dr. Jorge Moreno Aranda
Dr. Guillermo Rodríguez Carrizosa +
Dr. Luis Carlos Sánchez Martínez
Dr. Vicente García Pérez
Dr. Mario Alberto Martínez Romero
Dr. Luis Miguel Covarrubias Rendón





Boletín del Colegio Mexicano de Urología

Vol. 33, núm. 1 enero - abril, 2018.

CONTENIDO

EDITORIAL

Investigación clínica	5
<i>Yáñez Aguilar EO.</i>	

ARTÍCULOS ORIGINALES

Nefrolitotomía anatómica abierta vs nefrolitotomía anatómica laparoscópica. Resultados y comorbilidades	6
<i>Gómez-Regalado F, Becerra-Cárdenas J, Manzo-Pérez B, Segura-Ortega MA, Almanzor-González O.</i>	
¿Realmente la visualización del procedimiento endourológico en consultorio disminuye el dolor?	12
<i>Vega-Tepos IE, Gutiérrez-Jiménez AA, Jiménez-Lopez LA.</i>	

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Perspectiva integral del cáncer de próstata: aspectos moleculares al servicio de la clínica	16
<i>Delgado-Balderas JR, Sánchez-Domínguez CN, Yee-De León JF, Garza-Guajardo R, Hernández-Barajas D, Abarca-Blanco A, Garza-Rodríguez ML, Robles-Torres JI, Gómez-Guerra LS.</i>	

CASOS CLÍNICOS

Carcinoma de uretra primario, reporte de caso y revisión de la literatura	25
<i>Cervantes-González OA, García Nares S, Sánchez-Ramírez VW, Reyes-Arias O, Shuck-Bello CE.</i>	
Hernia vesical inguino-escrotal: reporte de caso	29
<i>Briseño-Rentería JI, Heredia-Porto O, Zamora-Varela FR, Briseño-Moran AE.</i>	
Polioidismo: reporte de un caso y revisión de la literatura	33
<i>Calao-Pérez MA, Durán-Ortiz S.</i>	
Linfoma testicular bilateral no Hodgkin tipo células B. Reporte de un caso	38
<i>Frausto-Gutiérrez G, Briseño Rentería JI, Zamora Varela FR, Gallegos-Corona MA.</i>	



Boletín del Colegio Mexicano de Urología

Volume 33, Issue 1, January - April, 2018.

CONTENTS

EDITORIAL

<i>Clinical research</i>	5
Yáñez Aguilar EO.	

ORIGINAL ARTICLES

<i>Open anatomic nephrolithotomy vs laparoscopic anatomic nephrolithotomy. Results and comorbidities</i>	6
Gómez-Regalado F, Becerra-Cárdenas J, Manzo-Pérez B, Segura-Ortega MA, Almanzor-González O.	
<i>Does really visualization of the endurological procedure in the office reduces pain?</i>	12
Vega-Tepos IE, Gutiérrez-Jiménez AA, Jiménez-Lopez LA.	

REVIEW ARTICLE

<i>Integral perspective of prostate cancer: molecular aspects at the service of the clinic</i>	16
Delgado-Balderas JR, Sánchez-Domínguez CN, Yee-De León JF, Garza-Guajardo R, Hernández-Barajas D, Abarca-Blanco A, Garza-Rodríguez ML, Robles-Torres JI, Gómez-Guerra LS.	

CLINICAL CASES

<i>Primary urethral carcinoma, case report and review of the literature</i>	25
Cervantes-González OA, García Nares S, Sánchez-Ramírez VW, Reyes-Arias O, Shuck-Bello CE.	
<i>Inguino-scrotal bladder hernia: Case report</i>	29
Briseño-Rentería JI, Heredia-Porto O, Zamora-Varela FR, Briseño-Moran AE.	
<i>Polyorchidism: A case report and review of the literature</i>	33
Calao-Pérez MA, Durán-Ortiz S.	
<i>Bilateral testicular lymphoma no Hodgkin type cells B. Case report</i>	38
Frausto-Gutiérrez G, Briseño Rentería JI, Zamora Varela FR, Gallegos-Corona MA.	



Investigación clínica

Clinical research

Dr. Eleazar O. Yáñez Aguilar

Es bien sabido que la investigación clínica y la docencia mejoran la calidad de la asistencia de nuestros pacientes.

La investigación médica es simplemente el estudio de las relaciones entre las variables. Lo más frecuente es que los investigadores estén interesados en estudiar si hay o no asociaciones o diferencias entre las variables de interés.

La investigación es una actividad natural del hombre que realiza desde que apareció sobre la tierra.

El hombre primitivo en su diario convivir con la naturaleza desarrollaba investigación, es decir, se planteaba interrogantes a las cuales les buscaba respuesta. Considerando lo anterior, la investigación es una actividad empírica que nace de la práctica diaria. Este proceso de elaborar preguntas y de encontrar mecanismos adecuados para responderlas no pudo haberse concebido sin la participación del intelecto y raciocinio; lo cual favoreció la evolución del hombre.

La sistematización de las actividades empíricas y la integración de las mismas a un cuerpo de conocimientos, métodos y técnicas que permitieron reproducirlas le otorgaron a la investigación rigurosidad y valor científico.

Cuando el hombre decide investigar debe tener bien claro que es lo que desea investigar (pregunta de investigación) y debe concebir la manera de cómo abordar el problema (diseñar plan de vuelo). Es precisamente el protocolo de investigación el instrumento que concentra los métodos y técnicas científicas que serán empleados para encontrar la respuesta a la interrogante planteada



Nefrolitotomía anatómica abierta vs nefrolitotomía anatómica laparoscópica. Resultados y comorbilidades

Open anatomic nephrolithotomy vs laparoscopic anatomic nephrolithotomy. Results and comorbidities

Francisco Gómez-Regalado,* Jaime Becerra-Cárdenas,** Braulio Manzo-Pérez,***
Mario Alberto Segura-Ortega,§ Octavio Almanzor-González.§§

RESUMEN

Introducción: obtener una tasa libre de lito en el manejo de la litiasis coraliforme con una baja morbilidad es técnicamente un reto incluso con cirugía abierta. **Objetivo:** comparar las comorbilidades y la tasa libre de litos de ambas técnicas. **Métodos:** se realizó un estudio caso-controles, se incluyeron los pacientes tratados con nefrolitotomía laparoscópica vs nefrolitotomía abierta entre los años 2014 y 2015, además realizamos un análisis de nuestros resultados con las series de casos publicados en la literatura sobre nefrolitotomía anatómica. Se analizaron la edad, diámetro del lito, tiempo quirúrgico, tiempo de isquemia, pérdida sanguínea, transfusión, tiempo de espera para cirugía, complicaciones, tasa libre de lito y días de estancia intrahospitalaria. Se realizó el análisis en STATCAL Epi Info 7. **Resultados:** quince pacientes fueron incluidos en el estudio, a ocho se les realizó nefrolitotomía anatómica laparoscópica y a siete cirugía abierta. El rango de edad fue 42.1 vs 49.5 años, diámetro del lito 52.63 mm vs 44.7 mm, tiempo quirúrgico 127.5 vs 121.4 minutos, tiempo de isquemia caliente 29.5 minutos vs 33 minutos (OR 10, $p \geq 0.05$), días de estancia intrahospitalaria 3.5 vs 6.1 días (OR 6, $p \geq 0.05$) y la tasa libre de lito fue 75 % y 57 % (OR 2.25, $p \leq 0.05$) respectivamente. **Conclusión:** En nuestro estudio los resultados muestran que la cirugía laparoscópica tiene un índice menor de comorbilidad respecto a la cirugía abierta y con tasas libres de lito mayores. Sin embargo, es necesario realizar estudios con una población mayor y estudios prospectivos para corroborar estos resultados.

Palabras clave: Nefrolitotomía anatómica, laparoscópica, cirugía abierta, litiasis, isquemia renal, complicaciones.

ABSTRACT

Introduction: management of staghorn calculi in terms of complete clearance and low morbidity is technically challenging issue even with open surgery. **Objective:** to compare both techniques. **Methods:** a control-case study was performed, all patients with staghorn calculi treated by laparoscopic or open anatomic nephrolithotomy between 2014 and 2015 were included. We also performed a research an analysis of our results with the series of cases published in the literature of laparoscopic anatomic nephrolithotomy of the age, stone diameter, surgical time, warm ischemia time, blood loss, transfusion, waiting time for surgery, complications, stone-free rate and hospital stay were evaluated. Analysis was carried out in STATCAL Epi info 7. **Results:** there were 15 patients that met inclusion criteria, eight underwent to laparoscopic and seven to open surgery. Age range was 42.1 vs 49.5 years, stone size 52.63 mm vs 44.7 mm, surgical time 127.5 vs 121.4 min, warm ischemia 29.5 vs 33 min (OR 10, $p \geq 0.05$), blood loss 218.7 vs 837.1 ml, transfusion rates were 0 % vs 57 %, complications 25 % vs 57.14 % (OR .25, $p \geq 0.05$), hospitalization days 3.5 vs 6.14 days (OR 6, $p \geq 0.05$) and stone-free rate was 75 % vs 57 % (OR 2.25, $p \leq 0.05$) respectively. **Conclusion:** in our results show that laparoscopic surgery has one less comorbidity with respect to open surgery and with rates free of lito older. However, it is necessary to carry out studies with one greater population and prospective studies to corroborate these results.

Key words: Anatomic, laparoscopic nephrolithotomy, open surgery, lithiasis, renal ischemia, complications.

*Residente de urología; **Jefe de servicio; § Adscrito de urología; Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Guadalajara, México.
§Servicio de endourología; Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato.

INTRODUCCIÓN

El manejo de la litiasis coraliforme continúa siendo un reto para los urólogos, a pesar de encontramos en la era moderna de la endourología con la que hemos experimentado grandes avances técnicos y tecnológicos, obtener una tasa libre de lito con una baja tasa de morbilidad es muy complicado. En 1968 Smith y Boyce fueron los primeros en describir la nefrolitotomía anatórfica abierta, técnica que ha perdido popularidad en los últimos años por los avances tecnológicos. Por definición, se llama litiasis coraliforme a aquel lito que ocupa el 80 % del sistema colector o de la pelvis renal y en más de un caliz.¹ Es bastante frecuente que en pacientes con litiasis coraliforme no se consiga la tasa libre de lito 100 % en una sola sesión endourológica, incluso no se alcanza el 100 % con la cirugía abierta, laparoscópica o robótica.²

En las últimas décadas, la nefrolitotomía percutánea (NLPC) y litotricia extracorpórea con ondas de choque (LEOCH); han revolucionado el manejo de los litos. Esto se debe a su naturaleza mínimamente invasiva y su alta efectividad con una tasa de morbilidad baja, por lo cual han desplazado a la cirugía abierta en el tratamiento de grandes litos renales. En nuestros días, NLPC es el tratamiento de primera línea para litos mayores de dos centímetros y para aquellos mayores de un centímetro que se localizan en el polo inferior. Sin embargo, en grandes litos renales (litos coraliforme) la NLPC tiene bajas posibilidades de alcanzar una tasa libre de lito del 100 % en un solo procedimiento.³ En la nefrolitotomía anatórfica (NA) la tasa libre de lito no depende de los índices nefrolitométricos como en la NLPC, y tiene una tasa libre de lito del 75 - 95 % en un solo procedimiento, esta es la razón por la cual la NA continúa siendo una opción terapéutica atractiva en pacientes con litiasis coraliforme.^{4,5} La nefrolitotomía anatórfica laparoscópica (NAL) ha sido descrita como un método efectivo, seguro y reproducible en centros experimentados; sin embargo, presenta altos índices de complicaciones comparado con la NLPC, así como una mayor pérdida renal (7 - 27 %) en el riñón afectado, pero puede ser menos invasiva y más efectiva que la nefrolitotomía anatórfica abierta (NAA).⁵⁻⁸

PACIENTES Y MÉTODOS

Llevamos a cabo un estudio de casos y controles, comparando la nefrolitotomía anatórfica laparoscópica

vs abierta. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de litiasis coraliforme y que se les ofreció como tratamiento la nefrolitotomía anatórfica abierta vs nefrolitotomía laparoscópica en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, entre los años 2014-2015. Las cirugías laparoscópicas fueron realizadas por el mismo cirujano y las cirugías abiertas fueron realizadas por dos diferentes residentes. Todos los pacientes fueron admitidos un día antes de la cirugía por el protocolo administrativo de nuestro hospital, todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica, no fue posible llevar a cabo gammagrama renal para documentar la función pre y postoperatorio. Realizamos el análisis estadístico en STATCALC de Epi Info 7, hicimos análisis descriptivos tomando en cuenta tendencias de medida central y dispersión. El análisis inferencial fue realizado usando tablas de contingencia (2 x 2) y χ^2 fue calculada usando la prueba corregida de Yates. Utilizamos la prueba de Odds Ratio, obteniendo su valor y utilizando como prueba de hipótesis el intervalo de confianza del 95 %. Efectuamos una búsqueda de todas las series de casos publicados en la base de datos PubMed hasta el 2016, utilizando las palabras en inglés *laparoscopic*, *anatomic* y *nephrolithotomy*, con el filtro en tipo de artículo "journal article", excluimos aquellos casos en los que solo se presenta un caso (casos reporte) y aquellos que fueron realizados mediante robot (**cuadro 1**).

TÉCNICA QUIRÚRGICA LAPAROSCÓPICA

Se realizaron bajo anestesia general, se colocan en posición de litotomía catéter doble J en todos los casos, posteriormente se coloca al paciente en decúbito lateral. Utilizamos cuatro trocares; sin embargo, si el procedimiento es derecho agregamos un trocar de cinco milímetros. El primer trocar que colocamos es de 10 mm, lo utilizamos para el lente 30 grados, se coloca en la línea pararectal 3 - 4 cm por arriba del ombligo, se coloca el segundo trocar de 10 mm a 8 - 9 cm a la derecha del primer trocar, el tercer trocar de cinco mm se coloca a la izquierda del primer trocar a unos 8 - 9 cm, estos tres trocares forman un triángulo. El cuarto trocar de forma ocasional, se coloca sobre la línea posterior axilar como apoyo, para retracción renal. Si el procedimiento es del lado derecho se coloca un trocar adicional de cinco milímetros para retraer el hígado.

Realizamos en todos los pacientes un abordaje transperitoneal, el primer paso una vez colocados los trocares

Cuadro 1. Serie de casos.

Autor	Número de pacientes	TQP	Tiempo isquemia	DL	TLL (%)	Complicaciones
Zhou (2011)	11	139	31	52	90.90	Fístula urinaria (3)
Gieldman (2012)	8	142.5	20.8	53	62.50	Fístula vascular (1)
Simforoosh (2013)	24	202	30	61	88	NP (1)
Aminsharifi (2013)	10	192	32.8	67.3	86	Lesión esplénica
Our Study	8	127.5	29.5	52.6	75	NP (2)

TQP = tiempo quirúrgico promedio; DL = diámetro lito; TLL = tasa libre de lito; NP = nefrectomía.

es incidir en la fascia de Told, con la movilización del colon y estructuras como el duodeno o hígado si estamos del lado derecho, disecamos hasta exponer el hilio renal, el cual dejamos preparado para ser un clampeado (compresión endovascular con pinzas clamp). Continuamos con la disección de la grasa perirenal del segmento anterior y posterior para descubrir la cápsula renal, de esta manera tenemos una exposición adecuada de ambas caras del riñón y del hilio renal. Clampeamos la arteria renal (únicamente) con *clamp bulldog* (**figura 1**), y aumentamos el neumoperitoneo a 20 mm de Hg, para disminuir el sangrado por compresión, el resto de la cirugía trabajamos con 14 mm de Hg. Preparamos un bisturí laparoscópico para realizar la incisión en el parénquima renal, con una hoja de bisturí número 11. Realizamos la incisión del riñón (3 - 4 cm) tratando de identificar la línea avascular de Brödel, la cual es difícil de identificar debido a que no es una línea recta sino que presenta irregularidades en su trayecto. Una vez abierto el sistema colector y expuesto el lito, se introduce la pinza de Allis para liberar el lito, siempre tratando de removerlo en una sola pieza (**figura 2**). Se explora posteriormente con el lente de 30 grados el sistema colector en busca de lito residual. Como paso final previo al retiro del *clamp bulldog*, se realiza el cierre del parénquima renal con poligilactina 2 - 0 con un reforzamiento de *hem-o-lock* (**figura 3**). Retiramos el *clamp bulldog* y observamos que no exista sangrado, si existe colocamos puntos en X para lograr una adecuada hemostasia, posteriormente colocamos Gelfoam en el sitio que se incidió el parénquima renal (**figura 4**). Es muy importante que la isquemia caliente sea menor a 30 minutos debido a que en los reportes, isquemias prolongadas provocan un mayor daño renal. Como último paso realizamos la colocación de un drenaje tipo Jackson-Pratt.

RESULTADOS

A un total de 15 pacientes se les realizó nefrolitotomía anatómica, ocho (53.3 %) pacientes se operaron vía laparoscópica y siete (46.6 %) se les realizó cirugía abierta. Ninguno de los pacientes que fue sometido a NAL requirió conversión a procedimiento abierto (**cuadro 2**).

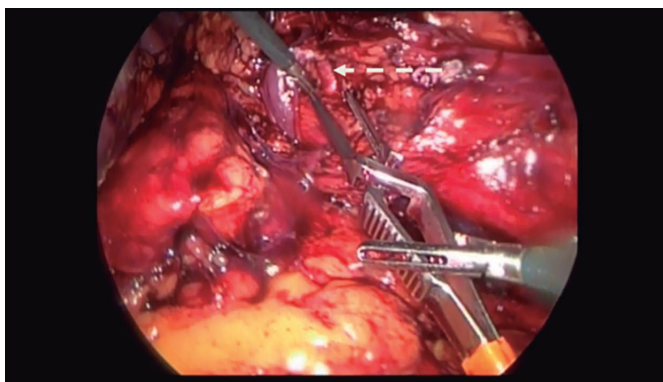


Figura 1. Arteria renal (flecha) siendo clameada con un clamp de *bulldog*.

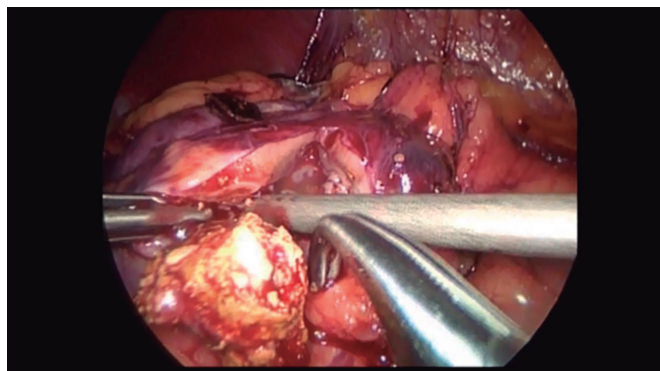


Figura 2. Clamp de Allis se introduce para liberar el lito.

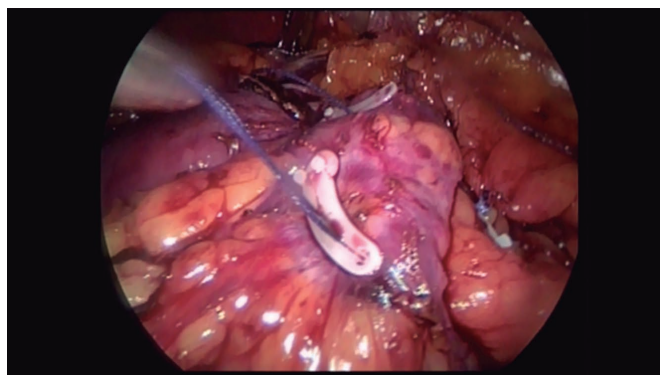


Figura 3. Parénquima renal es cerrado con poligilactina 2-0 con un reforzamiento de *hem-o-lock*.

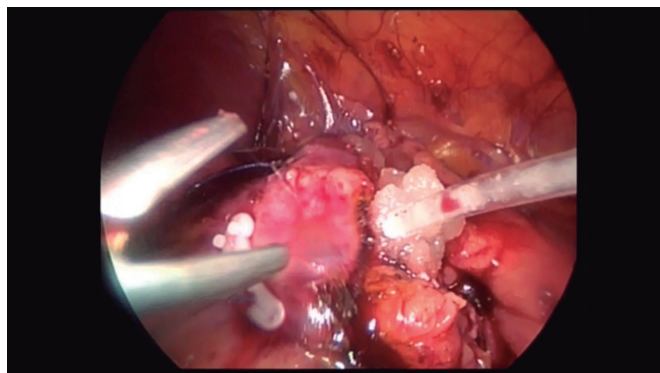


Figura 4. Colocación de Gelfoam en el parénquima renal.

La edad promedio en NAL fue 42.1 años y NAA 49.5 años, el diámetro del lito fue 52.6 mm y 44.7 mm respectivamente. En el grupo NAL, cinco pacientes (62.5 %) presentaron el lito del lado izquierdo y tres del lado derecho (37.5 %), mientras que en NAO fue lado izquierdo cinco (71.4 %) y lado derecho dos (28.5 %). El tiempo quirúrgico promedio fue NAL 127.5 minutos y NAA 121.4 minutos. El tiempo promedio de isquemia caliente en el

Cuadro 2. Características de los pacientes.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Promedio
Cirugía	LAP	LAP	LAP	LAP	LAP	LAP	LAP	LAP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	OP	NV
Edad	33	31	40	47	38	46	44	58	77	42	44	42	40	60	42	45.6
Diámetro lito (mm)	42	50	65	46	45	48	60	65	33	50	50	55	50	40	35	48.93
Lado	IZQ	IZQ	DER	IZQ	DER	IZQ	IZQ	DER	IZQ	IZQ	DER	IZQ	IZQ	DER	IZQ	NV
TQ	110	110	150	90	110	110	110	230	120	120	120	120	80	170	120	124.67
TIC	25	14	32	30	25	30	35	45	35	28	35	35	30	35	NA	31
Pérdida sanguínea	150	100	550	200	150	300	150	150	710	200	700	2200	100	150	1800	507.33
Transfusión	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NV
TEPC	4	4	6	6	6	12	12	4	10	12	12	7	12	18	6	8.73
Complicaciones	NO	NO	NO	NO	SI*	NO	NO	SI**	SI [§]	NO	NO	SI ⁺⁺	NO	SI [‡]	SI ⁺	NV
Tasa libre de lito 100%	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NV	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NV	NV
DEIH	4	3	3	3	4	4	4	3	5	5	6	4	3	5	15	4.73

*Nefrectomía tardía; †Nefrectomía por sangrado incontrolable; **Nefrectomía por isquemia prolongada; +++Lesión vascular; §Lesión esplénica; ‡Lesión ureteral;

TQ = tiempo quirúrgico; TIC = tiempo de isquemia caliente; TEPC = tiempo de espera para cirugía (meses); DEIH = días de estancia intrahospitalaria; LAP = laparoscópica; OP= abierta.

grupo NAL fue de 29.5 minutos. Se decidió realizar una nefrectomía en un paciente debido a tiempo de isquemia prolongado, NAA el promedio fue de 33 minutos (OR 10, $p \geq 0.05$); en este grupo un paciente fue excluido del análisis de este parámetro debido a una lesión vascular al momento de colocar el clamp vascular. La pérdida sanguínea en el grupo NAL fue 218 ml y 837.14 ml en el grupo NAA, con un índice de transfusión del cero por ciento en el grupo NAL y 57 % grupo NAA. Las complicaciones fueron clasificadas en complicaciones tempranas y tardías, las complicaciones tempranas fueron: nefrectomía en el transoperatorio que representó el 12.5 % en NAL (un paciente) y en el grupo NAA 14.2 % (un paciente), lesión esplénica en el grupo NAL cero por ciento y NAA 14.2 % (un paciente), lesión ureteral en NAL cero por ciento y en NAA 14.2 % (un paciente), lesión vascular NAL cero por ciento y en NAA del 14.2 % (un paciente, lesión de vena cava). Las complicaciones tardías solamente se presentaron en un paciente en el grupo NAL, el cual se presentó en el servicio de urgencias con hematuria macroscópica, anemizante, nueve días después de que se le realizara la nefrolitotomía anatórica laparoscópica, la cual no cedió con el tratamiento médico, y no se encontraba disponible la embolización, por lo que el paciente fue sometido a nefrectomía de urgencia (OR .25, $p \geq 0.05$). La tasa libre de lito fue de 75 % para NAL y 42.8 % para NAA (OR 2.25, $p \leq 0.05$). Los días de estancia intrahospitalaria para el grupo NAL fue de 3.5 días y 6.1 días para el grupo NAA (OR 6, $p \geq 0.05$). (Cuadros 3 y 4)

DISCUSIÓN

En el presente estudio comparamos dos técnicas para tratar litos coraliformes. El punto clave en el tratamiento de

la litiasis coraliforme es conseguir la tasa libre de lito más alta posible en un solo procedimiento. En nuestro estudio observamos mejores resultados con NAL comparado con NAA, esto contrastado con lo reportado en la literatura donde las tasas libres de lito son mayores para la cirugía abierta, esta variable pudo haber sido afectada debido a que fueron residentes quienes realizaron en nuestro centro

Cuadro 3. Laparoscópica vs abierta.

	Grupo LAP	Grupo OP
Pacientes número	8	7
Edad	42.13	49.5
Diámetro lito (mm)	52.6	44.7
Lado izquierdo	5	5
Lado derecho	3	2
Tiempo quirúrgico	127.5	121.4
TIC	29.5	33*
Pérdida sanguínea	218.75	837.14
Transfusión	0	4 (57 %)
TEPC	6.75	11
Complicaciones inmediatas	1 (12.5 %)	4 (57 %)
Complicaciones tardías	1 (12.5 %)	0
Tasa libre de lito	75 % (6)	42.8 % (2)
DEIH	3.5	6.1

TEPC = tiempo de espera para cirugía (meses); LAP = laparoscópica; OP = abierta;

TIC = tiempo de isquemia caliente; DEIH = días de estancia intrahospitalaria;

*Excluimos un paciente que presentó lesión vascular, al colocar clamp vascular.

Cuadro 4. Análisis de las variables de nefrolitotomía anatómica.

Variables	SI		NO		OR	IC 95 %	P
Complicaciones	Fr	%	Fr	%			
Laparoscópica	2	25	6	75	0.25	0.02 - 2.23	> 0.05
Abierta	4	57.14	3	42.8	1		
Tasa libre lito	Fr	%	Fr	%			
Laparoscópica	6	75	2	25	2.25	0.25-20-13	< 0.05
Abierta	4	57.15	3	42.85	1		
TIC (≤ 30)			TIC (≥ 30)		OR	IC 95 %	P
TIC	Fr	%	Fr	%			
Laparoscópica	5	62.5	3	37.5	10	0.77 - 128.78	> 0.05
Abierta	1	14.29	6	85.71	1		
DEIH (≤ 3)			DEIH (≥ 3)		OR	IC 95 %	P
DEIH	Fr	%	Fr	%			
Laparoscópica	4	50	4	50	6	0.47 - 75.34	> 0.05
Abierta	1	14.29	6	85.71	1		

TIC = tiempo de isquemia caliente; DEIH = días de estancia intrahospitalaria

Cuadro 5. Comparación de resultados cirugía abierta.

	Pacientes (n)	Tiempo quirúrgico (minutos)	Pérdida sanguínea	Transfusión	DEIH	TLL
Melissorgos	24	180	500 ml	8.3 %	8.2	83.3 %
Nuestro estudio	7	121.4	837.14 ml	57 %	6.14	57 %

DEIH = días de estancia intrahospitalaria; TLL = Tasa libre de lito

la cirugía abierta y un cirujano experimentado quien realizó el procedimiento laparoscópico.

En nuestros días el tratamiento de preferencia para litos mayores a dos centímetros es la NLPC;⁹⁻¹¹ sin embargo, la tasa libre de lito en un solo procedimiento es muy bajo, por ejemplo: un índice de S.T.O.N.E de 11 tiene una tasa libre de lito del 27 % en un solo procedimiento; no obstante, existen otras alternativas como la cirugía robótica la cual también reporta tasas libres de lito bajas de un 30 % en un solo procedimiento.^{12,13} Nuestra tasa libre de lito obtenida es muy aceptable comparándola con los estudios publicados en la literatura que oscilan del 90 - 62 %.¹⁴

Se puede considerar la NA en algunas situaciones especiales como son: múltiples fracasos en las técnicas endourológicas, variaciones en sistema colector que dificultan la nefrolitotomía percutánea, necesidad de realizar pioplastia por estenosis ureteropielica, la experiencia y el entrenamiento del cirujano, así como anomalías esqueléticas.¹⁵⁻¹⁹

Melissorgos *et al.* reporta en 24 pacientes que se les realizó cirugía abierta, un tiempo promedio de 180 minutos, pérdida sanguínea de 500 ml y un índice de transfu-

sión del 8.3 % (dos pacientes), un promedio de estancia intrahospitalaria de 8.2 días, realizaron en nueve pacientes gammagrafía renal con DMSA para determinar la función renal pre y post cirugía, observando una disminución en la función renal de solo el cuatro por ciento, con una tasa libre de lito de 83.3 %. Realizamos una comparación de nuestros resultados en cirugía abierta con los de Melissorgos (**cuadro 5**). En lo documentado por la literatura la NAO tiene índices de morbilidad mayores comparado NLPC.^{20,21}

En la técnica laparoscópica tenemos muy poca información publicada, probablemente por la alta complejidad de replicar la técnica o por la preferencia de realizar NLPC.²²⁻²⁴ Recientemente en la literatura se ha demostrado que un riñón puede permanecer isquémico durante 90 minutos, recuperando totalmente su función manteniéndolo a una temperatura de 20 °C. Múltiples estudios del área de trasplantes han sustentado los efectos protectores en la función renal con el uso de hipotermia.^{25,26} Sood *et al.* en su estudio modelo, utilizó hipotermia usando GelPoint™ sin perder neumoperitoneo y alcanzar una temperatura en la superficie renal de 15.4 °C.²⁷

Nosotros tuvimos dos complicaciones en el grupo NAL, un paciente que regresó por hematuria anemizante y se le realizó de urgencia nefrectomía abierta, esto no se debió a una complicación por la técnica quirúrgica sino porque se ha demostrado que estos pacientes tienen riesgo de formar pseudoaneurismas como complicación tardía,²⁸ el tratamiento en estos casos es la embolización selectiva; sin embargo, no se encuentra disponible en nuestro hospital. Al otro caso se le realizó nefrectomía debido a isquemia prolongada, esto a causa de nuestra poca experiencia realizando NAL.

Las desventajas de nuestro estudio fueron que la muestra fue muy pequeña, que las cirugías no fueron realizadas por el mismo cirujano y que las cirugías abiertas fueron realizadas por residentes, no fue posible realizar gammagramas renales para documentar la función pre y post AN. La barrera más grande es que el procedimiento laparoscópico no es fácilmente reproducible, solamente se realiza en centros de cirugía laparoscópica avanzado.

CONCLUSIONES

Basado en el análisis de nuestro estudio se consigue una mejor tasa libre de lito en nuestro hospital con cirugía laparoscópica que con cirugía abierta, por lo cual debe considerarse NAL como una opción terapéutica en diversas situaciones como son: pacientes no candidatos para NLPC, centros experimentados en cirugía laparoscópica avanzada y en centros que la NLPC no se encuentra disponible. Sin embargo, una mayor serie de casos y estudios prospectivos se requieren para apoyar estos resultados.

REFERENCIAS

- Aminsharifi A, Hadian P, Boveiri K, *et al.* Laparoscopic Anatomic Nephrolithotomy for Management of Complete Staghorn Renal Stone: Clinical Efficacy and Intermediate-Term Functional Outcome. *J Endourol* 2013; 27: 573-78.
- Lee JW, Cho SY, Jeong CW, *et al.* Comparison of surgical outcomes between laparoscopic pyelolithotomy and percutaneous nephrolithotomy in patients with multiple renal stones in various parts of the pelvocalyceal system. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014; 24: 634-39.
- Mishra S, Sabnis RB, Desai M. Staghorn morphometry: A new tool for clinical classification and prediction model for percutaneous nephrolithotomy monotherapy. *J Endourol* 2012; 26: 6-14.
- Assimos DG. Anatomic nephrolithotomy. *Urology* 2001; 57: 161-65.
- Aminsharifi A, Irani D, Masoumi M, *et al.* The management of large staghorn renal stones by percutaneous versus laparoscopic versus open nephrolithotomy: a comparative analysis of clinical efficacy and functional outcome. *Urolithiasis* 2016; 44: 551-57.
- Nasser Simforoosh, Mohammad Hadi Radfar, Akbar Nouralizadeh, *et al.* Laparoscopic Anatomic Nephrolithotomy for Management of Staghorn Renal Calculi. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 306-10.
- Kaouk JH, Gill IS, Desai MM, *et al.* Laparoscopic anatomic nephrolithotomy: Feasibility study in a chronic porcine model. *J Urol* 2003; 169: 691-96.
- Adamy A, Favaretto RL, Nogueira L, *et al.* Recovery of renal function after open and laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010; 58(4): 596-601.
- Türk C, Petrik A, Sarica K, *et al.* EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016; 69(3): 475-82.
- Skenazy J, Ercole B, Lee C, *et al.* Nephrolithiasis: "Scope," Shock or Scalpel? *J Endourol* 2005; 19: 45-49.
- Dean A, Amy K, Miller N, Manoj M, *et al.* Surgical management of stones: american urological association/endourological society guideline. 2016.
- Ghani KR, Rogers CG, Sood A, *et al.* Robot-assisted anatomic nephrolithotomy with renal hypothermia for managing staghorn calculi. *J Endourol* 2013; 27: 1393-98.
- King SA, Klaassen Z and Madi R. Robot-assisted anatomic nephrolithotomy: description of technique and early results. *J Endourol* 2014; 28(3): 325-29.
- Melissourgous N, Davilas E, Fragoulis A, Scand J *Urol Nephrol* 2002; 36: 426-30.
- Swearingen R, Sood A, Madi R, *et al.* Zero-fragment Nephrolithotomy: A Multi-center Evaluation of Robotic Pyelolithotomy and Nephrolithotomy for Treating Renal Stones. *EURURO* 2016; 70-97.
- Bhupendra P and Urmila D. Re: Laparoscopic Anatomic Nephrolithotomy: Developments of the Technique in the Era of Minimally Invasive Surgery 2013; 27(1): 108.
- Kijvikai K. The role of laparoscopic surgery for renal calculi management. *Ther Adv Urol* 2011; 3: 13-18.
- Michael S Borofsky and James E Lingeman. The role of open and laparoscopic stone surgery in the modern era of endourology. *J. E. Nat. Rev. Urol.* 2015; 12: 392-400.
- Bird VG, Fallon B, Winfield HN. Practice patterns in the treatment of large renal stones. *J Endourol* 2003; 17: 355-63.
- Leonardo de Albuquerque S, Camilo-Silva D, Fiedler G. Review on renal recovery after anatomic nephrolithotomy: Are we really healing our patients?. *World J Nephrol* 2015; 4: 105-10.
- Nadu A, Schatloff O, Morag R, *et al.* Laparoscopic Surgery for Renal Stones: Is it Indicated in the Modern Endourology Era? *International Braz J Urol* 2009; 35(1) 9-18.
- Simforoosh N, Aminsharifi A, Tabibi A, *et al.* Laparoscopic anatomic nephrolithotomy for managing large staghorn calculi. *BJU Int* 2008; 101: 1293-96.
- Zhou L, Xuan Q, Wu B, *et al.* Retroperitoneal laparoscopic anatomic nephrolithotomy for large staghorn calculi. *Int J Urol* 2011; 18: 126-29.
- Giedelman C, Arriaga J, Carmona O, *et al.* Laparoscopic anatomic nephrolithotomy: Developments of the technique in the era of minimally invasive surgery. *J Endourol* 2012; 26: 444-50.
- Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, *et al.* Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 1997; 63: 968-74.
- Niemann CU, Feiner J, Swain S, *et al.* Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 405-14.
- Akshay Sood, Ashok K Hemal, Dean G Assimos, *et al.* Robotic Anatomic Nephrolithotomy Utilizing Near Infrared Fluorescence Image-Guidance: Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-Term Monitoring (IDEAL) Stage 0 Animal Model Study. *Urology*; 2016 Aug; 94: 117-22.
- Ramakrishnan PA, Al-Bulushi YH, Medhat M. Modified anatomic nephrolithotomy: A useful treatment option for complete complex staghorn calculi. *Can J Urol.* 2006; 13: 3261-70.

Recibido: octubre 26, 2017
Aceptado: noviembre 7, 2017



¿Realmente la visualización del procedimiento endourológico en consultorio disminuye el dolor?

Does really visualization of the endourological procedure in the office reduces pain?

Ignacio Eduardo Vega-Tepos,* Ángel Armando Gutiérrez-Jiménez,* Luis Alfredo Jiménez-Lopez.**

RESUMEN

Introducción: la cistoscopia es uno de los procedimientos más comunes, se cree que la visualización del procedimiento reduce el dolor, por lo tanto, nuestro objetivo fue determinar si la visualización del procedimiento endourológico en consultorio reduce el nivel del dolor. **Material y métodos:** se presenta un estudio comparativo, prospectivo, transversal y aleatorio. Participaron 40 pacientes, se les realizó un procedimiento endourológico en consultorio, utilizamos cistoscopio flexible y video monitor para todos los casos, la percepción del dolor se valoró con la escala del termómetro de Iowa. **Resultados:** obtuvimos una media de edad de 54.08 años, el 61.5 % mujeres. La indicación más frecuente fue el retiro de catéter JJ por litiasis urinaria (64.1 %), seguido de cistoscopia por Ca vesical (23.1 %). **Discusión:** se analizaron las comorbilidades como factores de riesgo para dolor, sin ser significativo (χ^2 con $p > 0.05$ y OR no significativa en todos los casos). La duración del procedimiento mostró tendencia a ser mayor en los pacientes que visualizaron el procedimiento. No encontramos diferencia significativa en la percepción del dolor de los pacientes que ven su procedimiento (U de Mann-Whitney $p = 0.368$), pero obtuvimos una correlación negativa entre la talla de los pacientes y la percepción del dolor, con una p significativa (Rho; -0.325 con $p = 0.043$). **Conclusiones:** no encontramos beneficio en los pacientes que ven su procedimiento, debido a que no disminuye la percepción del dolor por lo que no recomendamos esta práctica.

Palabras clave: dolor, cistoscopia, termómetro de Iowa.

ABSTRACT

Introduction: cystoscopy is one of the most common procedures, it is believed that visualization of the procedure reduces pain, therefore our objective was to determine if the visualization of the endourologic procedure in the office reduces the level of pain. **Material and methods:** a comparative, prospective, transverse and randomized study is presented. 40 patients participated who undergo an office endourological procedure using flexible cystoscope and video monitor for all cases, the perception of pain was assessed with the scale of the Iowa thermometer. **Results:** we obtained a mean age of 54.08 years, 61.5 % women. (64.1 %), followed by cystoscopy for Ca bladder (23.1 %). **Discussion:** comorbidities were analyzed as risk factors for pain, without being significant, (χ^2 with $p > 0.05$ and OR not significant in all cases). The duration of the procedure showed a tendency to be greater in patients who visualized the procedure. We found no significant difference in the pain perception of the patients who received the procedure (Mann-Whitney U $p = 0.368$), but we obtained a negative correlation between patient size and pain perception, with a significant p (Rho; -0.325 with $p = 0.043$). **Conclusions:** there is no benefit in patients who have undergone a procedure, because they do not diminish the perception of pain so we do not recommend this practice.

Key words: pain, cystoscopy, Iowa thermometer.

*Departamento de Urología. **Departamento de Uro-oncología. Instituto Mexicano del Seguro Social. Veracruz, México.

INTRODUCCIÓN

La cistoscopia en el consultorio es uno de los procedimientos más comunes del urólogo, aunque con la llegada de la cistoscopia flexible disminuyó la molestia por parte del paciente y virtualmente eliminó la necesidad de usar sedación durante el procedimiento y con ello la morbilidad del paciente.¹ Concluyendo desde una perspectiva clínica que la cistoscopia flexible causa menos dolor que la cistoscopia rígida, pero existen pocos estudios que lo comparen.² Además se ha informado que la mayoría de pacientes de sexo masculino prefieren la cistoscopia flexible y estar despiertos durante el procedimiento sobre la cistoscopia rígida bajo anestesia general,³ ya que los índices de morbilidad postoperatoria, después de la cistoscopia flexible se han mantenido más bajos que durante la cistoscopia rígida bajo anestesia general. Habitualmente, los pacientes que se someten a cistoureteroscopia, anticipan consistentemente más altos grados de incomodidad de lo que realmente perciben durante el procedimiento.⁴ Sin embargo, existe dolor ya que el paso del cistoscopio a través del esfínter externo es el momento más doloroso de todo el estudio, seguido de la aplicación de gel con anestesia en la uretra.⁵

Estudios previos han demostrado, que la cistoscopia continúa siendo un procedimiento doloroso, y que la repetición de las cistoscopias no incrementa la tolerancia del paciente al procedimiento.⁶ Se sugiere que ver el procedimiento por parte del paciente es una buena herramienta para reducir la experiencia del dolor durante la cistoscopia, pero existe controversia en esto, reportándose disminución del dolor hasta en un 40 % de los pacientes que ven el procedimiento; sin embargo, en otros estudios no existe diferencia en la percepción del dolor cuando lo visualizan, por lo tanto, no está bien definido si esta práctica es útil.^{7,8} También se ha sugerido que promover mejoras en la disminución del dolor no es posible debido a la incomodidad en general de la endoscopia flexible; sin embargo, existen detalles como poner el gel con lidocaína intrauretral durante 10 segundos el cual resulta ser menos doloroso que colocarlo rápidamente en dos segundos.⁹ Aun así es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial.¹⁰ Por tanto, un objetivo primordial es utilizar técnicas eficaces para disminuir el dolor.

Y en cuanto a la evaluación de escalas de intensidad del dolor en endourológica se han realizado pocos estudios, de los cuales ninguno ha utilizado la del termómetro de Iowa que es una escala confiable y validada, aparte se ha demostrado que el EVA tiene mayor número de errores en comparación con otras escalas, siendo esta escala superior.¹¹

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si la visualización del procedimiento endourológico en consultorio reduce el nivel del dolor. Realizamos un estudio comparativo, prospectivo transversal y aleatorio. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años sin antecedente de patología uretral, estudiamos 40 pacientes excluyendo uno por estenosis de uretra. Se clasificaron en cuatro grupos. Gru-

po 1 (10 cistoscopias diagnósticas) y 3 (10 procedimientos terapéuticos) vieron el procedimiento vs Grupo 2 (nueve cistoscopias diagnósticas) y 4 (10 procedimientos terapéuticos) no vieron el procedimiento.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 39 pacientes durante el periodo del estudio. El 61.5 % correspondió al sexo femenino y el 38.5 % al sexo masculino. Veinte pacientes visualizaron el procedimiento en el monitor y 19 no lo visualizaron. La media de edad fue de 54.08 ± 17.85 años, con un rango de 16 - 83 años. La indicación más frecuente del procedimiento fue el retiro de catéter JJ, con 64.1 %, seguido de cistoscopia de control por Ca vesical, con 23.1 % (**cuadro 1**). La mayor parte de nuestros pacientes tuvo un dolor moderado en la escala del termómetro de Iowa. (**Figura 1**).

No se observaron diferencias significativas en la media de edad de ambos grupos (visualización del procedimiento 56.55 ± 13.34 , no visualización del procedimiento 51.47 ± 21.69 ; t-Student, $p = 0.389$), ni en las categorías de índice de masa corporal (t-Student, $p = 0.131$). No se observaron diferencias significativas en la media de peso y talla, en ambos grupos (t-Student, $p > 0.05$). En el caso de la duración del procedimiento, muestran tendencia a comportarse incrementada en los pacientes que visualizaron el procedimiento; sin embargo, esto no es significativo. (**Cuadros 2 y 3**).

En cuanto a la visualización del procedimiento y su participación en la percepción del dolor no se observaron diferencias significativas en un rango promedio del termómetro de dolor de ambos grupos (visualización del procedimiento 2.95 ± 1.27 , no visualización del procedimiento 2.58 ± 1.3 ; U de Mann-Whitney, $p = 0.368$). A su vez, los factores de riesgo asociados a mayor dolor durante el procedimiento endoscópico, analizamos comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, además de género y visualización del procedimiento como factores de riesgo para dolor moderado o mayor durante la intervención endoscó-

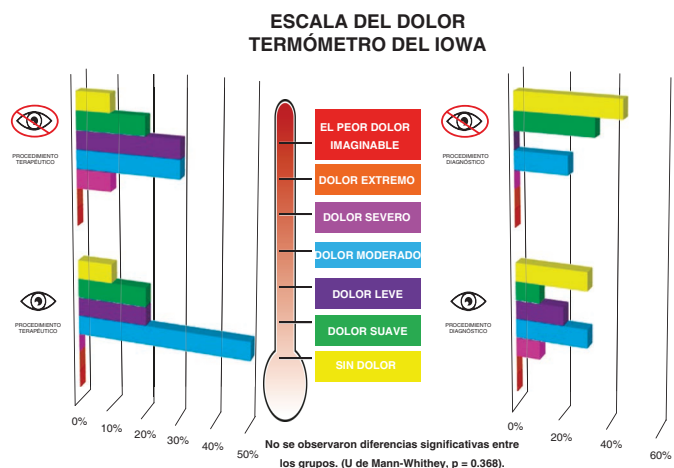


Figura 1. Escala del dolor termómetro Iowa.

Cuadro 1. Resultados.

	Población total (n = 39)	Con visualización (n = 20)	Sin visualización (n = 19)
Edad en años	54.08	56.55	51.47
Sexo			
Masculino	15 (38.5 %)	6	9
Femenino	24 (61.5 %)	14	10
Comorbilidades			
HAS	15 (38.5%)	7	8
DM II	10 (25.6%)	5	5
Indicación			
Retiro de JJ	20 (51.3 %)	10	10
Control Ca Vesical	9	6	3
Hematuria	3	2	1
Otros	7	1	6

Cuadro 2. Características de los pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos.

	Población total (n = 19)	Con visualización (n = 10)	Sin visualización (n = 9)	p
Peso	65.84 ± 15.6	68.05 ± 17.3	63.38 ± 14	0.487
Talla	1.63 ± 0.1	1.63 ± 0.12	1.63 ± .08	0.623
IMC (kg/m ²)	24.58 ± 4.9	25.6 ± 5.6	23.47 ± 4.2	0.436
Duración	4.11 ± 1.15	4.0 ± 1.2	4.22 ± 1.09	0.703
Percepción de dolor	2.42 ± 1.38	2.8 ± 1.47	2.0 ± 1.22	0.251

Fuente: directa. u de Mann-Whitney.

pica, los cuales no fueron significativos (χ^2 con $p > 0.05$ y OR no significativa en todos los casos). Por otra parte, se analizó la correlación entre la edad, peso, talla, IMC y duración del procedimiento endoscópico con la percepción del dolor. (**Figura 2**) Observándose una correlación negativa entre la talla de los pacientes y la percepción del dolor con una p significativa (Rho; - .325 con $p = 0.043$) (**cuadro 4**).

DISCUSIÓN

Los procedimientos endourológicos en consultorio con cistoscopio flexible tienen buena tolerancia, y ésta parece no ser más traumática que la colocación de un catéter transuretral,¹² la mayor parte de nuestros pacientes tuvo una percepción de dolor moderado (33 %). Además los índices de morbilidad postoperatoria, después de la cistoscopia flexible son más bajos que durante la cistoscopia bajo anestesia general. La edad del paciente es otro factor que se ha visto disminuye el dolor durante la cistoscopia flexible, en pacientes de mayor edad (más de 70 años) nosotros no encontramos una disminución en tal grupo etario.

Cuadro 3. Características de los pacientes sometidos a procedimientos terapéuticos.

	Población total (n = 19)	Con visualización (n = 10)	Sin visualización (n = 9)	p
Peso	64.9 ± 12.5	68.25 ± 10.6	61.6 ± 13.0	0.173
Talla	1.56 ± 0.06	1.55 ± 0.06	1.57 ± 0.06	0.595
IMC (kg/m ²)	26.6 ± 5.7	28.2 ± 4.46	25.0 ± 6.66	0.130
Duración	4.9 ± 3.9	6.7 ± 4.46	3.1 ± 2.02	0.036
Percepción de dolor	3.1 ± 1.11	3.1 ± 1.1	3.1 ± 1.1	0.937

Fuente: directa. u de Mann-Whitney.

Cuadro 4. Factores relacionados con dolor durante el procedimiento endoscópico.

	Rho	Valor de p
Edad	- 0.94	0.568
Peso	- 0.223	0.384
Talla baja (< 1.60 m)	- 0.325	0.043
IMC	- 0.062	0.708
Duración del procedimiento	0.186	0.257

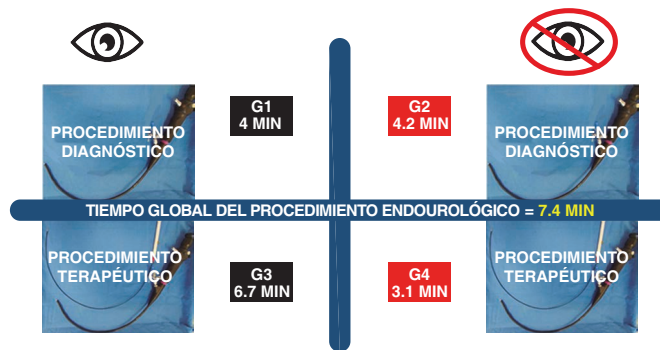


Figura 2. Tiempo utilizado en los cuatro grupos, del lado izquierdo el procedimiento visualizado por el paciente y del lado derecho no observado.

En nuestro estudio utilizamos lubricación intrauretral con gel y lidocaína al dos por ciento, para mejorar la tolerancia durante el procedimiento endourológico ya que se ha demostrado que cuando se administra 20 ml de gel con lidocaína al dos por ciento y se deja por 15 minutos reduce el dolor.¹³ Registramos medidas antropométricas encontrando la talla baja (< 1.60 m) del paciente como un factor relacionado con dolor durante el procedimiento endoscópico, pudiéndose relacionar con el endoscopio flexible debido a que generalmente se utiliza el de menor diámetro en pacientes de menor talla, porque existen registros como el de Gregory y cols. donde informaron la asociación de algunas variables, incluyendo el *habitus*

del cuerpo con longitudes ureterales, basadas en las teorías de proporción de Vitruvio y da Vinci.¹⁴

Influyendo así la proporción del cuerpo en las medidas del tracto urogenital, por tal motivo el instrumental debe ser capaz de cumplir los objetivos del procedimiento y además reducir al mínimo el riesgo de traumatismo genitourinario e inconformidad del paciente.

En esta línea de trabajo, consideramos algunas limitantes como el hecho que este estudio también representa la experiencia de un único urólogo en un centro y los resultados pudieran no ser aplicables a otros cirujanos o poblaciones de pacientes; sin embargo, consideramos también que esto es poco probable, ya que la cistoscopia es un procedimiento ambulatorio común, realizado con frecuencia. Además no teníamos una programación para procedimientos endourológicos en consultorio, únicamente contábamos con un cistoscopio flexible y es una población de estudio pequeña.

CONCLUSIONES

La visualización del procedimiento no disminuye el dolor; sin embargo, la visualización influye en el tiempo que tarda el procedimiento por lo que no recomendamos esta práctica. Encontramos también que la talla baja se relacionó con mayor grado de dolor, sería interesante conocer si el diámetro del cistoscopio y la talla del paciente realmente influyen en la percepción del dolor.

El procedimiento endourológico en consultorio es factible, rápido, con menor morbilidad y con una muy buena tolerancia por parte del paciente en cuanto a dolor. Y a largo plazo podría incluso influir en el costo-beneficio, ya que evitamos la entrada a una sala de quirófano y aunque el cistoscopio flexible es más caro que el rígido, la morbilidad relacionada con el procedimiento es menor y el costo acumulado de la cistoscopia flexible es rentable al reducir los gastos adicionales. Por otro lado, también hacer que el urólogo se sienta más cómodo durante el procedimiento, aumentan la precisión del diagnóstico y el éxito del mismo.

REFERENCIAS

1. Burke D, Shackley D, O'Reilly, *et al.* The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU Int* 2002; 89: 347.

2. Denholm SW, Conn IG, Newsam JE and Chisholm GD. Morbidity following cystoscopy: comparison of flexible and rigid techniques. *Br J Urol.* 1990; 66: 152-54.

3. Flannigan GM, Gelister JS, Noble JG and Milroy EJ. Rigid versus flexible cystoscopy. A controlled trial of patient tolerance. *Br J Urol.* 1988; 62: 537-40.

4. Ellerkmann M, Dunn J, Mc Bride A, *et al.* A comparison of anticipated pain before and pain rating after the procedure in patients who undergo cystourethroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 66-69.

5. Aghizadeh A, El Madani A, Gard P, *et al.* When does it hurt? Pain during flexible cystoscopy in men. *Urol Int.* 2006; 76(4): 301-03.

6. Cornel E, Oosterwijk E, Kiemeny L. The effect on pain experienced by male patients of watching their office-based flexible cystoscopy. *BJU Int.* 2008; 102:1445-46.

7. Patel A, Jones J, Angie S. and Babineau D. Office based flexible cystoscopy may be less painful for men allowed to view the procedure. *J Urol.* 2007; 177: 1843-45.

8. Kobayashi T, Nishizawa K, Mitsumori K and Ogura K: Instillation of anesthetic gel is no longer necessary in the era of flexible cystoscopy: a crossover study. *J Endourol* 2004; 18: 483.

9. Khan MA, Beyzade B, Tau W, Virdi JS and Potluri BS: Effect of the rate of delivery of lignocaine gel on patient discomfort perception prior to performing flexible cystoscopy. *UrolInt* 2002; 68: 164.

10. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6:249-52.

11. Ware L, Epps C, Herr K, and Packard A. Evaluation of the Revised Faces Pain Scale, Verbal Descriptor Scale, Numeric Rating Scale, and Iowa Pain Thermometer in Older Minority Adults. *Pain Management Nursing*, 2006; 7(3):117-25.

12. Herr H. Should Antibiotics Be Given Prior to Outpatient Cystoscopy? A Plea to Urologists to Practice Antibiotic Stewardship. *Eur Urol.* 2014; 65: 839-42.

13. Goldfischer E, Cromie W, Karrison T, *et al.* Randomized, prospective, double-blind study of the effects on pain perception of lidocaine jelly versus plain lubricant during outpatient rigid cystoscopy. *J Urol.* 1997; 157(1): 90-94.

14. Hruby GW, Ames CD, Yan Y, Monga M, Landman J. Correlation of ureteric length with anthropometric variables of surface body habitus. *BJU Int.* 2007; 99(5): 1119-22.

Recibido: octubre 16, 2017.
Aceptado: octubre 25, 2017.



Perspectiva integral del cáncer de próstata: aspectos moleculares al servicio de la clínica

Integral perspective of prostate cancer: molecular aspects at the service of the clinic

Jesús Rolando Delgado-Balderas,* Celia Nohemí Sánchez-Domínguez,* Juan Felipe Yee-De León,** Raquel Garza-Guajardo,‡ David Hernández-Barajas,‡‡ Alejandro Abarca-Blanco,** María Lourdes Garza-Rodríguez,* José Iván Robles-Torres,† Lauro Salvador Gómez-Guerra.†

RESUMEN

El cáncer de próstata es una de las neoplasias masculinas más frecuentes a nivel mundial; para su diagnóstico se utilizan la detección del antígeno prostático específico, el tacto dígito rectal y la toma de biopsia prostática. El entendimiento de las características moleculares, es decir, de las características de los genes que están implicados en su aparición, progresión y desarrollo de resistencia, le permitirá a los cuerpos médicos personalizar mejores diagnósticos y tratamientos dirigidos. Con este conocimiento, en un futuro próximo, será posible llegar a un diagnóstico oportuno y preciso mediante análisis sanguíneos, sin la necesidad de realizar biopsias transrectales.

Palabras clave: cáncer de próstata, receptor de andrógenos, resistencia terapéutica.

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common male neoplasms worldwide; the diagnosis is based on the use of prostate-specific antigen, digital rectal examination and prostate biopsy. Understanding the molecular characteristics, that is, characterization of the genes that are involved in their appearance, progression and development of resistance will allow physicians to personalize better diagnoses and directed treatments. With this knowledge, in the near future, it will be possible to reach earlier and more accurate diagnosis through blood tests, without the need to perform transrectal biopsies

Key words: prostate cancer, androgen receptor, chemotherapeutic resistance.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es un serio problema de salud pública internacional. La Organización Mundial de la Salud estimó para el año 2012 una incidencia de 1,094,916 casos por una mortalidad de 307,481; el CaP se posicionó como el segundo cáncer más frecuente entre los hombres.¹

El panorama para el CaP pareciera no mejorar con el transcurso del tiempo a pesar de los avances en la medicina. Durante el año 2014 en los Estados Unidos de América (EEUU), se detectaron más de 230,000 casos y alrededor de 30,000 muertes relacionadas al CaP.² Se estima que

para el 2030, se diagnostiquen anualmente 1.7 millones de casos y se registren alrededor de 499,000 muertes.³

FACTORES DE RIESGO

La Sociedad Americana de Cáncer señala los principales factores de riesgo predisponentes al desarrollo del CaP, destacando entre ellos:⁴

Edad. El grado de progresión del CaP es lento en un buen porcentaje de casos; en general, se presenta en hombres mayores a 50 años; es bien sabido que la pró-

* Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Investigador independiente.

‡Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología; ‡‡Centro Universitario contra el Cáncer; †Servicio de Urología. Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

tata es un órgano que inicia un crecimiento acelerado hacia la cuarta década de vida. Es por eso que en aquellos hombres sin antecedentes familiares o alguna condición genética promotora de su desarrollo, se recomienda que a partir de los 50 años se comiencen a implementar las pruebas de tamizaje, como la detección del antígeno prostático específico (APE) y la exploración dígito rectal (EDR). Países como EEUU y algunos europeos hacen intensas campañas de tamizaje orientadas a hombres con alguno de los factores de riesgo mencionados.⁵

Origen étnico. Los hombres de origen afroamericano tienen un riesgo incrementado sobre los caucásicos americanos de padecer CaP,⁶ lo mismo sucede para hombres de raza negra provenientes de poblaciones jamaquinas y brasileñas, siendo esta última el resultado del mestizaje entre amerindios, europeos y grupos americanos.^{7,8} Estudios realizados en Europa muestran como algunas regiones del viejo mundo tienen tasas variables de incidencia de CaP. Por ejemplo, los países del centro, este y sur del continente europeo se distinguen por tener tasas de incidencia menores a 78.7 por cada 100,000 habitantes, destacándose Moldavia y Ucrania con incidencias del 23.3 y 27.7, respectivamente. El lado opuesto del caso radica en los países del norte y noroeste europeos, donde las tasas de incidencia se incrementan dramáticamente a partir de los 122.6 casos por cada 100,000 habitantes siendo Irlanda el país con más alta incidencia de CaP en Europa con un valor de 183.1 casos por cada 100,000 habitantes.⁹

Desafortunadamente, en México no se han realizado estudios que relacionen las características étnicas de nuestra carga genética heredada por nuestros ancestros y el CaP, recordando que la población mexicana es producto del mestizaje con población española por lo que existe una enorme variabilidad genética entre los hombres mexicanos.¹⁰

Factores hormonales. Los niveles hormonales en CaP son un punto a discusión entre la urología y la oncología, ya que hay reportes que defienden que elevados niveles de testosterona incrementan el riesgo de un crecimiento acelerado de la próstata. Sin embargo, también se ha visto el fenómeno inverso, en donde tumores prostáticos cuyos portadores tienen bajos niveles de testosterona podrían estar implicados en el desarrollo de tumores más agresivos.^{11,12}

Factores genéticos. La asociación entre los factores genéticos y el CaP ha sido descrita en relación a su agresividad. Se sabe que existe una predisposición genética a padecer CaP en aquellos hombres portadores de mutaciones en genes implicados en la reparación de ADN dañado en procesos tumorales. Esta predisposición está íntimamente relacionada con la aparición de cáncer de próstata metastásico resistente a castración (CaPMRC), tal y como lo demostró Pritchard y colaboradores (2016), quienes realizaron un estudio donde incluyeron 692 pacientes con CaPMRC, los cuales documentaron registros de historial familiar de cáncer a la edad del diagnóstico.¹³

Mucci y colaboradores (2016) hicieron un estudio para determinar el riesgo heredable de cáncer en general entre gemelos provenientes de población nórdica, encontrando para el de próstata una probabilidad de padecerlo del 57 % (95 IC, rangos que van del 51 - 63 %).¹⁴

En un estudio de consejo genético presentado por Giri y colaboradores, muestran el caso de un paciente de 61 años, con ascendencia paterna francesa y materna

alemana, diagnosticado con CaP (Gleason 6) el cual presenta una historia familiar de cáncer de próstata (padre y abuelo materno), útero (madre), colón (hermano y tío materno); probablemente el paciente sea portador del síndrome de Lynch.¹⁵

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DEL CaP

La batalla contra el cáncer depende, en gran medida, del desarrollo de métodos de diagnóstico precisos, exactos y de alta sensibilidad y especificidad de sus blancos de estudio, ya que con ello se pueden establecer oportunas campañas de tamizaje. Así, los sistemas de salud podrían desarrollar algoritmos de control que permitan ofrecer un proceso de vigilancia activa para sujetos en riesgo de padecer algún tumor.

El CaP debe convertirse en una prioridad de los sistemas de salud nacionales, a través de la mejora de los métodos de diagnóstico disponibles en el mercado y con programas de vigilancia activa que permitan tener monitoreos permanentes de la población en riesgo.

Los métodos que se ofrecen como diagnóstico y pronóstico del CaP son el APE, EDR, resonancia magnética nuclear y ultrasonido transrectal, siendo la biopsia transrectal de próstata el método estándar de oro para la confirmación diagnóstica.

APE. El alza en las cifras mundiales de CaP y la limitante en los métodos de tamizaje, hicieron que distintos grupos de investigación clínica trabajaran en la búsqueda de un biomarcador sensible y específico que lo diagnostique. Debe recordarse que un biomarcador es un parámetro medible de laboratorio que refleja el estado fisiopatológico de una enfermedad.¹⁶

La primera aplicación médica publicada para la utilización del APE data de 1982, donde se buscó su localización mediante pruebas de inmunoperoxidasa en casos de cánceres metastásicos de origen desconocido, con el objetivo de identificar aquellos casos en que el tumor primario fuese originado a partir de un CaP; además, los autores señalaron una fuerte correlación entre los valores de la escala Gleason (la cual se detallará más adelante) y la presencia del APE.¹⁷

El APE es una proteína derivada de la familia de la calicreína 3-peptidasa (KLK3). Bajo condiciones de estrés de la glándula prostática o en respuesta a la activación del receptor de andrógenos (AR), las células epiteliales de este tejido sintetizan APE y lo liberan a la circulación sanguínea.¹⁸ El **cuadro 1** muestra los niveles aceptables de APE en hombres sanos de distintos grupos de edad.

Loeb y colaboradores (2006) analizaron los valores de APE de un total de 13,943 hombres de origen afroamericano y determinaron que aquellos hombres menores de 60 años que tuvieran un APE ≥ 2.5 ng/mL tenían un riesgo incrementado de padecer CaP.¹⁹

Desde su aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1994, el APE ha tenido un extenso uso en EEUU ya que su objetivo primordial es el diagnóstico temprano del CaP.²⁰ En EEUU, y contrario a lo que señalan otros trabajos, se considera un umbral normal para el APE un valor de hasta 4 ng/mL.²¹ El **cuadro 1** muestra los valores de APE categorizados por grupo de edad.²²

Center y colaboradores (2012) realizaron un análisis acerca de la utilidad clínica de los métodos habituales de

Cuadro 1. Comparación entre los valores normales de APE de acuerdo a los grupos de edad comparados.²²

Grupo de edad (años)	Valor normal del APE (ng/mL)
30 - 49	0.6 - 0.78
50 - 59	0.7 - 1.23
60 - 64	1.2
65 - 69	1.43

detección del CaP en diferentes regiones del mundo. Los autores encontraron que, en EEUU, el 42 % de los CaP que fueron diagnosticados se debió a la detección de los niveles altos de éste controversial biomarcador, mientras que en Europa sólo el 23 % de los casos de CaP fueron diagnosticados por la presencia del APE. Otro dato relevante es que el APE incrementó el diagnóstico de CaP, comparado con el EDR, en un valor del 81 % en países nórdicos, EEUU, Canadá y Australia (países con altos índices de desarrollo). Desafortunadamente para nuestra población, México no figura como un sitio donde el sistema de salud se apoye del APE como una medida de tamizaje obligatorio para el diagnóstico o, al menos, presunción de CaP.²³

EDR. Una vez que un paciente presenta niveles anormales de APE o se encuentre en un grupo de riesgo, el siguiente abordaje diagnóstico es la realización del EDR.

La práctica habitual de utilizar el EDR como prueba para la evaluación del tamaño prostático y su relación con la existencia del CaP es bastante antigua y en algunos países hasta obsoleta; Kauffman y colaboradores (1954) realizaron un estudio donde se evaluaron 110 pacientes con CaP. En 81 de ellos (74 %) fue posible palpar una próstata anormal a través del EDR.²⁴

Un macro estudio realizado por Halpern y colaboradores (2016) que incluyó el tamizaje de 35,350 hombres, encontró que 3,265 (9.2 %) tuvieron un EDR anormal y de ellos sólo 1,612 (49.3 %) desarrollaron CaP.²⁵

Isaa y colaboradores (2006) realizaron un estudio en pacientes norteamericanos referidos para biopsia prostática. Los autores realizaron el EDR y determinaron que el valor predictivo para CaP que emite un EDR anormal es altamente variable con rangos entre el 14 - 81 %, dependiendo de las características de los pacientes analizados.²⁶ Desafortunadamente, su uso tiene dos desventajas: por un lado, el EDR es una prueba evaluador-dependiente y por tanto subjetiva, estando limitada su sensibilidad y especificidad a la experiencia clínica del evaluador. Por otro lado, en nuestra sociedad, el EDR no goza de buena aceptación debido a la cantidad de efectos psicológicos y tabúes entre la población masculina lo que reduce la inclusión de más hombres en los métodos de tamizaje para el CaP.²⁷

Biopsia prostática. Es el estándar de oro para el diagnóstico, gracias a ella se logra establecer la clasificación/tipo histológico y el grado de progresión tumoral, así como la presencia de algún marcador celular que permita dirigir terapias farmacológicas.

En el caso del CaP, la biopsia se hace tradicionalmente posterior al hallazgo de una elevación en el APE, un

EDR anormal, o ambos, descartando siempre el contexto de infecciones y crecimientos prostáticos de características benignas, como la hiperplasia prostática. Todo paciente que es referido para la toma de una biopsia, se le administra una terapia profiláctica con antibióticos y se le aplica anestesia local, ya que la biopsia se realiza a través de la punción de la pared del recto (bien llamada biopsia transrectal o BTR), tomándose de 10 a 14 cortes (puntos anatómicos de la toma de la muestra) en área predefinidas en la periferia de la glándula, todo ello guiado por un ultrasonido transrectal, siendo este el procedimiento de diagnóstico médico considerado como el estándar de oro actual para el CaP. Hoy en día, la medicina está apoyándose en el uso de resonancia magnética multiparamétrica para la toma de biopsias guiadas, siendo posible encontrar sitios bien definidos con lesiones y a partir de estos puntos de referencia imagenológica tomar la biopsia prostática. Se piensa que con ello pudieran disminuir el número de cortes que se toman para la realización del estudio.^{21,28} El análisis patológico de la biopsia permite observar la histología del CaP, la cual es diversa debido a la heterogeneidad de los tumores, exhibiendo diversos tipos con características histológicas particulares,²⁹ tal y como se observa en la **figura 1**. Además de la clasificación histológica, las muestras tumorales son estadificadas con base al grado de diferenciación glandular de la próstata, esto se realiza mediante la escala de Gleason,^{30,31} que utiliza un puntaje de 1 a 5, siendo menor diferenciado cuanto más alto sea el puntaje asignado y por lo tanto, mostrando mayor agresividad. Se realiza una sumatoria entre el patrón celular de mayor predominancia (patrón primario) y el patrón de menor distribución (patrón secundario).³²

La práctica clínica encuentra en el CaP un tumor, en general, de lenta progresión, con escasa sintomatología que alerte a los hombres de su presencia. Los médicos urólogos y oncólogos basan los tratamientos contra el CaP de acuerdo a las guías provistas por el *National Comprehensive Cancer Network*® (NCCN®).³³ El manejo terapéutico contra el CaP se realiza clasificando a los pacientes en grupos de riesgo, los cuales dependen del estadio clínico determinado por el sistema de estadificación TNM, el EDR, niveles de PSA y el valor Gleason. Los enfoques de este manejo incluyen a la cirugía, radioterapia, la vigilancia activa (con intervención quimioterapéutica si hay progresión), observación del paciente (monitoreo de la enfermedad y terapia paliativa) y terapia de deprivación androgénica (TDA).³³

El objetivo principal del tratamiento contra el cáncer es lograr la remisión clínica, definida como el estado libre de enfermedad evidenciado por los métodos diagnósticos previamente descritos. La respuesta favorable al tratamiento depende de las características moleculares del tumor que afecte a los pacientes. El tratamiento es más bien paliativo, ya que hay pocas expectativas de remisión. Hirst y colaboradores (2012) realizaron un estudio en Reino Unido, evaluando la epidemiología del CaPMRC; los autores identificaron 3,277 pacientes (28 % de casos de pacientes castrados) de una población analizada de 11,600 casos.³⁴ Lorente y colaboradores muestran los eventos típicos en el desarrollo de CaPMRC; los autores han catalogado la enfermedad en tres fases: 1) no metastásica, asintomática y no detectable; 2) metastásica, asintomática y con baja progresión a hueso; y 3) metastásica, sintomática con progresión a hueso o a vísceras.³⁵

PAISAJE GENÓMICO DEL CaP: HALLAZGOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR AL SERVICIO DE LA UROLOGÍA ONCOLÓGICA

La medicina moderna se ha vuelto una ciencia multidisciplinaria donde convergen sofisticadas herramientas y conocimientos provistos de ciencias como la biología, la química y la ingeniería. La biología molecular le ha suministrado a la medicina la resolución de ancestrales enigmas guardados por las enfermedades que aquejan al ser humano. En el particular caso del CaP, el estudio molecular de su genoma —de todas sus características genéticas del tumor, que le dan identidad y le definen un comportamiento propio— ha permitido encontrar algunas de las averías genéticas más frecuentes que son responsables del desarrollo tumoral.

Para una mejor comprensión de esto, debemos entender que el desarrollo del cáncer comprende una acumulación de cambios en el ADN o también llamados mutaciones de las células de un determinado tejido. Estas mutaciones provocan cambios en el comportamiento del metabolismo celular y cuyos efectos principales se observan en una alta proliferación, crecimiento y pérdida del control de apoptosis celular, así como en la adquisición de las habilidades para llevar a cabo metástasis en otros tejidos del organismo.

En este sentido, Barbieri y colaboradores (2013) señalan que a diferencia de otros tumores, el CaP posee una alta heterogeneidad entre las aberraciones genéticas.³⁶ Sin embargo, distintos estudios señalan que existen algunas mutaciones bien definidas de los eventos genéticos que se desarrollan en él, principalmente en los genes siguientes:

TP53. Ecke y colaboradores (2010) encontraron una frecuencia de mutaciones en este gen en un 35.6 % de los casos analizados, resultando ser un factor de progresión tumoral.³⁷ Los hallazgos encontrados sobre este gen son

de suma importancia, ya que es reconocido como uno de los reguladores maestro del ciclo celular, es decir, funciona como un interruptor cuya función es activarse frente a eventos adversos y detener la progresión celular.

PTEN. Se ha demostrado que este gen sufre deleciones, es decir, fragmentos considerables de ADN del genoma del CaP con ausencia del *PTEN*, teniendo como resultado la pérdida de la función que guarda en el ciclo celular (detallado más adelante). El 70 % de los CaP primarios aun no tienen la pérdida de ambos alelos de este gen; sin embargo, entre el 10 - 50 % de los CaPMRC tienen la pérdida de este gen. Además, en casos avanzados donde no hay eventos en la estructura genética de *PTEN*, se ha visto un decremento en la función de la proteína expresada (37 - 45 % de los casos).³⁸

TMPRSS2-ERG. La fusión entre el gen *ERG* con una fracción del extremo 5' del gen *AR* a causa del rearrreglo genómico ocasionado por la deleción *TMPRSS2* ha sido propuesta como un biomarcador de progresión tumoral.³⁹⁻⁴¹

SPOP. La aparición de eventos genéticos en este gen se ha reportado en al menos el 10 % de los CaP; *SPOP* ocasiona inestabilidad genómica en el CaP y su particular participación en su tumor o génesis radica en ser activador de *BRCA1*, por lo que su afectación estaría implicando el compromiso en la función reparadora que guarda la vía de la recombinación homóloga.⁴²

CDH1. Liu y colaboradores (2014) analizaron la expresión de *CDH1*, proteína conocida como E - caderina. Los investigadores encontraron una expresión estadísticamente significativa de esta proteína en biopsias en el 66.7 % de los casos de CaP avanzados, revisadas de 90 pacientes de población china. Este marcador proporciona un panorama acerca de la agresividad que pudiera tener el CaP en los pacientes analizados y que podría ser utilizado como marcador de metástasis.^{43,44}

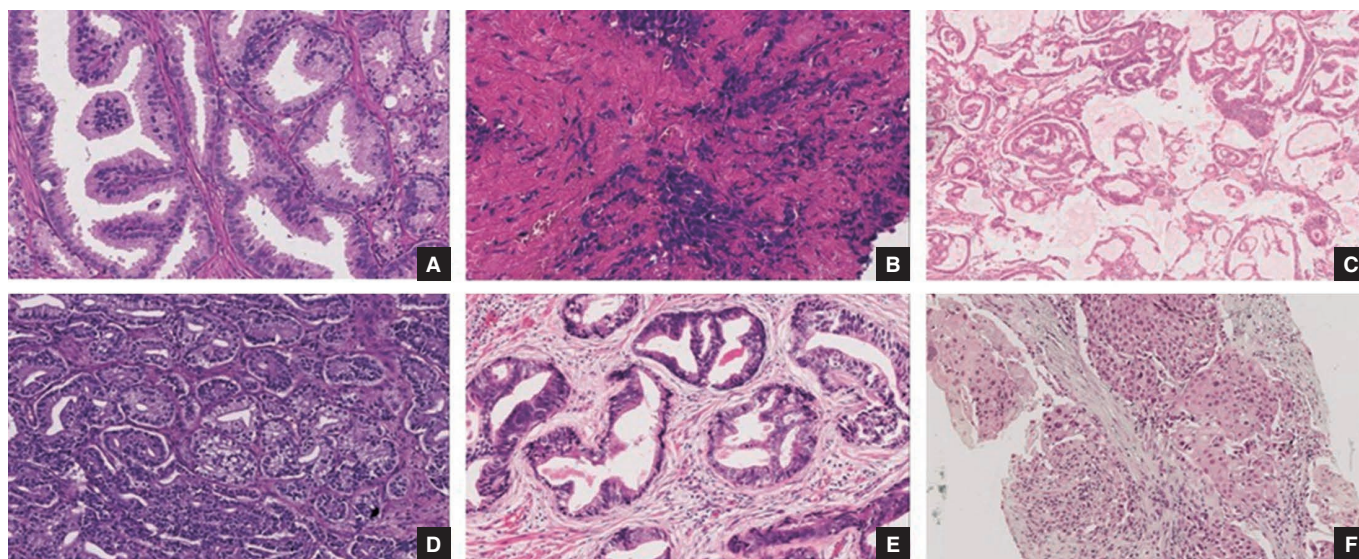


Figura 1. Heterogeneidad histológica del CaP: **A.** Adenocarcinoma variante pseudohiperplásico, 20x; **B.** Carcinoma indiferenciado de células pequeñas, 40x; **C.** Adenocarcinoma de tipo mucinoso, 20x; **D.** Adenocarcinoma de tipo acinar, 20x; **E.** Adenocarcinoma de tipo ductal, 20x; **F.** Carcinoma de tipo escamoso, 20x.

El receptor de andrógenos (AR) desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la glándula prostática. AR, influye en los procesos de crecimiento y proliferación celular a través de la regulación androgénica. Para el entendimiento de los fenómenos generados a nivel del genoma de la célula cancerígena prostática, es prioritario tener un pleno entendimiento del papel que juegan los andrógenos en la estimulación de la expresión génica y su asociación con la transformación maligna.

Las hormonas androgénicas figuran como las principales responsables de los procesos de proliferación y supervivencia de las células de la glándula prostática, siendo la testosterona el principal protagonista de estos episodios celulares. La testosterona libre entra a la próstata y es sustrato de la enzima 5- α -reductasa para formar dihidrotestosterona (DHT), metabolito que finalmente promueve la estimulación androgénica tras su unión al AR. Esta unión permite la formación de un dímero AR-DHT e introducirse al núcleo celular; el AR-DHT interactúa con sus blancos en el ADN y activa procesos de crecimiento, supervivencia y secreción de algunas otras proteínas como el APE.⁴⁵

ROL DEL AR EN LA RESISTENCIA Y PROGRESIÓN DEL CaP

El sencillo mecanismo por el cual el AR logra estimular la progresión celular es también la pieza angular para el desarrollo de resistencia de un CaP. Estudios realizados en diferentes líneas celulares de tumores de próstata han servido para revelar los principales mecanismos moleculares que confieren resistencia. Se ha demostrado que, la resistencia que desarrollan las células del CaP está encaminada a evadir los mecanismos de terapia de privación androgénica, ya que la inhibición de la función del AR es uno de los blancos terapéuticos más utilizados en el tratamiento del CaP.⁴⁶

En condiciones normales, el AR cuenta con un represor que reduce su actividad frente a una alta concentración de andrógenos, principalmente testosterona y dihidrotestosterona. Cuando se suprime la exposición endocrina del AR se espera que se detenga el crecimiento celular y con ellos la progresión del tumor; sin embargo, algunas células del CaP que se encuentran bajo tratamiento tienen la capacidad de reprogramarse y comenzar una estimulación autocrina del AR con la capacidad de instaurar la proliferación celular. Al llegar a este punto, el CaP pasa a convertirse de un CaP sensible a la privación hormonal a un CaPMRC con pronósticos muy reservados de los pacientes que lo sufren.⁴⁷

En general, se han propuesto distintos mecanismos para el surgimiento de CaP resistente a la castración relacionados con la activación del AR y sus genes diana, incluyendo la hipersensibilidad, la promiscuidad del AR, *outlaw* y activación de vías aberrantes, modificación de correguladores del AR, variantes del AR (AR-VS) y por células madre.^{48,49}

Hipersensibilidad. Es bien sabido que durante los procesos cancerígenos, diferentes genes sufren de fenómenos de variaciones en su número de copias en cada individuo, ya sea por amplificaciones o deleciones de diferentes regiones del genoma.⁵⁰ El receptor de andrógeno no es una excepción a este proceso, pues estudios en diferentes

líneas celulares han demostrado que se encuentra amplificado en un 30 - 80 % de las muestras analizadas.⁵¹ El resultado de la variación del número de copias del gen *AR* promueve una hipersensibilidad de su proteína, es decir, se activa ante el estímulo de una muy baja concentración de hormonas comparado con los niveles habituales presentes en el tejido prostático.⁵²

Por otro lado, este mecanismo de hipersensibilidad puede darse debido a ciertas características de las células tumorales que las hacen ser sensibles a concentraciones bajas de DHT, de hecho se ha estimado que estas células pueden crecer con concentraciones de DHT en orden de cuatro magnitudes menores de las normales.⁵³

Finalmente, los mecanismos de resistencia mediados por hipersensibilidad del AR también sufren cambios por un incremento en la actividad enzimática de la enzima 5- α -reductasa. Se ha demostrado que esto ocurre en buena medida por cambios aminoacídicos en la secuencia de la proteína al nivel del aminoácido 89, donde es sustituida una valina por una leucina (V89L).⁵⁴ ¿Cómo es que este cambio en la proteína se relaciona con su actividad enzimática y su progresión a la resistencia del CaP? Bien, este mecanismo parte de que aunque en sangre periférica los niveles de testosterona son decrementados en un 95 % posteriores al bloqueo en sus síntesis, la concentración interna de DHT sólo se reduce en un 60 %, es decir, en el epitelio prostático queda una concentración residual de testosterona suficiente para que la enzima aumente su eficiencia y la concentración de DHT no descienda.^{55,56} Además, se ha visto que esta enzima se vuelve respondedora a otras moléculas esteroideas^{57,58} con orígenes distintos y estructuras similares, hecho que se ha visto es más frecuente en población afroamericana que asiática o anglosajona.^{59,60}

Promiscuidad del AR. Se tiene el hallazgo de mutaciones puntuales sobre el gen *AR*, las cuales disminuyen su sensibilidad a los andrógenos, pero sí la aumentan hacia otras hormonas esteroideas producidas por las glándulas adrenales. Las principales mutaciones están dadas sobre la parte de la proteína que se une a la DHT, disminuyendo así su sensibilidad hacia ella y aumentándola hacia hormonas esteroideas de origen adrenal hasta en un 300 %.⁶¹⁻⁶³

Outlaw o de activación aberrante de vías celulares. Otro mecanismo de activación de los genes inducibles por la unión a su dominio en el ADN del AR, es a través de factores de crecimiento insulínicos (IGF-1),⁶⁴⁻⁶⁶ de queratinocitos (KGF)^{67,68} y epidermales (EGF).^{69,70}

Con relación a la activación de vías aberrantes, estas se encuentran mediadas por la participación de proteínas receptoras del tipo de tirosina quinasa, tales como aquellas vías de señalización de STAT3, p52, AKT y MAPK.⁴⁹

Con relación a las vías MAPK, quizá la más estudiada sea la correspondiente a la participación que tiene la proteína supresora de tumores del gen PTEN. Como se ha mencionado, se sabe que un buen porcentaje de los CaP avanzados y resistentes tienen la deleción de este gen y por lo tanto su correcto funcionamiento se ve comprometido. PTEN es una proteína reguladora participante en la vía PI3K/AKT, actúa regulando de manera negativa esta vía revirtiendo la fosforilación de PIP3 a PIP2. Cuando se pierde la función de PTEN, las células del tejido prostático inician una activación del crecimiento aberrante tras la

activación de alguno de los factores de crecimiento mencionados, PIP3 termina por activar PDK y fosforila AKT. La fosforilación de AKT permite, finalmente, la activación de los procesos aberrantes de crecimiento y supervivencia celular en la próstata por dos vías distintas: 1) mediante la fosforilación del AR (sin necesidad de estimulación por DHT) y 2) por activación de la vía mTOR quien es un regulador y activador del crecimiento, proliferación y supervivencia del ciclo celular^{38,71}

Proteínas correguladoras del AR. Los correguladores guardan una estrecha relación con el proceso de activación de los genes activados por el AR. Quizá uno de los miembros más estudiados de estos correguladores en CaP es SRC. Esta proteína está incluida dentro de las vías de los receptores no tirosina quinasa. Su mecanismo de acción es un abanico de ataque para los diferentes medios de progresión de una célula tumoral, pues promueve la supervivencia, angiogénesis, crecimiento celular y la invasión tisular mediante el aumento en la sobreexpresión de proteínas del tipo de metaloproteinasas (degradadoras de matriz extracelular).⁷²⁻⁷⁴

AR-VS. Son otro mecanismo por el cual el CaP puede progresar a una entidad resistente. Son variantes del AR cuya característica es ser proteínas trucas, es decir, han perdido la porción correspondiente al sitio de unión de DHT y cuyo resultado es una actividad constitutiva del AR, esto es, el AR está siempre activo independientemente si hay o no la presencia de andrógenos.⁷⁵ La variante AR-V7, es la especie molecular del AR más frecuentemente reportada y caracterizada en diferentes hallazgos clínicos y es la que se cree tiene asociación con la resistencia a tratamientos como enzalutamida y abiraterona.⁷⁶

Células madre cancerígenas. Otro aspecto a considerar es la presencia de células madre de tejido prostático. Se ha demostrado que las células de la región luminal de la glándula prostática tienen la capacidad de regenerar organoides en cultivos celulares realizados en tercera dimensión.^{77,78} Por otro lado, también se han reportado la existencia de estas células caracterizadas como CD44+/CD24- que presentan resistencia a tratamientos tumorales y que permiten la progresión del CaP.

DEL LABORATORIO A LA APLICACIÓN CLÍNICA: DESARROLLO DE BIOPSIAS LÍQUIDAS Y MEDICINA DE PRECISIÓN

Toda la información metabólica anterior representa un paradigma en la concepción de los hallazgos y manejos clínicos de los pacientes, es por ello que se requiere hacer una integración interdisciplinaria de los conocimientos clínicos y las ciencias básicas para ofrecer al paciente afectado con CaP una visión global de las características del tumor que le afecta. Esta individualización en el diagnóstico, le permitirá al médico tratante dirigir una terapéutica más precisa y personalizada; así como hacer una proyección en su expectativa y calidad de vida.

La utilización de un método diagnóstico a través de una muestra sanguínea (biopsia líquida), en donde se determinen las variantes genéticas asociadas a CaP de mayor agresividad o que predisponga a CaPMRC abriría un sendero de oportunidades para trasladar toda esta informa-

ción a la práctica clínica. Apoyaría la imperiosa necesidad por establecer un modelo de medicina de precisión que haga sinergia y traslade los conocimientos de laboratorio al beneficio clínico del paciente enfermo.

Una biopsia líquida es una muestra obtenida de un paciente por métodos menos invasivos y que nos permite analizar el estado de una determinada patología; ejemplos son una muestra de sangre, saliva u orina.

La principal ventaja del uso de las biopsias líquidas radica en que son fuente importante de ADN, ARN y proteínas idénticas a los nichos de crecimiento tumoral y permite en tiempo real, además de hacer diagnósticos precisos, monitorear el progreso del desarrollo tumoral, la respuesta al tratamiento farmacológico e incluso los mecanismos de resistencia que desarrolla una célula frente a la terapia.

Con esto, se persigue la determinación de perfiles genómicos específicos que permitan plantear una terapia dirigida e individualizada a cada paciente acorde a las características moleculares del tumor que padecen. La **figura 2** permite observar los alcances moleculares y sus aplicaciones generales de las biopsias líquidas.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS DEL CaP

En este momento podemos hacer ya algunas aseveraciones generales del estatus actual del CaP:

- Algunas estimaciones lo colocan ya como el cáncer de más alta incidencia entre los hombres a nivel mundial; nuestro país ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad.
- El efecto inmediato del uso del APE como método de tamizaje en EUA fue el sobrediagnóstico, aumentando drásticamente la incidencia, y el sobretratamiento, hecho que no ha venido a retribuir en una disminución en su mortalidad.
- El tratamiento del cáncer de próstata avanzado, en su mayoría, está basado en el bloqueo hormonal, ya sea quirúrgico o químico y posterior seguimiento.
- El CaP es un tumor altamente heterogéneo, con muchos reportes independientes de sus características

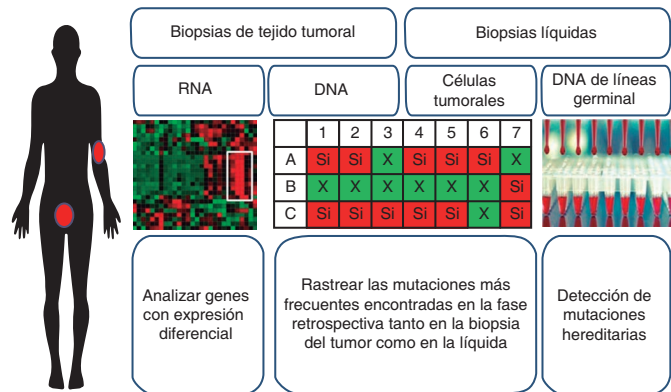


Figura 2. Alcances moleculares de la biopsia líquida. La información genética encontrada en biopsias líquidas es equivalente a la encontrada en las biopsias de tejido tumoral.

moleculares; el CaPMRC tiene bien determinadas algunas de sus características moleculares que lo hacen susceptible a nuevas terapias, aunque aún en la actualidad tiene un pronóstico muy sombrío, siendo de elección tratamientos más bien paliativos.

- A pesar de ser un tumor de lenta progresión, las limitantes existentes en la sensibilidad y especificidad de su detección oportuna y los efectos indeseados a los tratamientos, hacen del cáncer próstata un excelente blanco para determinar sus características moleculares y aplicarlas a la medicina, en la búsqueda de nuevas terapias dirigidas hacia el mecanismo implicado en la patología del CaP.
- Las principales características que deben priorizarse para su aplicación, son aquellas que rodean los fenómenos de resistencia a la terapia, ya que es ahí donde se hallan los tumores con mayor agresividad y peores pronósticos de supervivencia.
- La cooperación interdisciplinaria entre los grupos de investigación de ciencias básicas y de ciencias clínicas, permitirá en un futuro cercano los perfilamientos individualizados de los pacientes para aplicar plenamente los modelos de medicina de precisión y con ello proveerle mejores expectativas de vida a los pacientes con CaP.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2014. Epub 2014/09/16.
2. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA.* 2014; 311(11): 1143-49. Epub 2014/03/20.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2010; 127(12): 2893-917. Epub 2011/02/26.
4. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016.* Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2016.
5. Partin MR, Lillie SE, White KM, Wilt TJ, Chrouser KL, Taylor BC, *et al.* Similar perspectives on prostate cancer screening value and new guidelines across patient demographic and PSA level subgroups: A qualitative study. *Health expectations: an international journal of public participation in health care and health policy.* 2016. Epub 2016/11/04.
6. Nwaneri AC, McBeth L, Hinds TD. Prostate Cancer in African American Men: The Effect of Androgens and microRNAs on Epidermal Growth Factor Signaling. *Hormones and Cancer.* 2016; 7(5): 296-304.
7. Anderson B, Marshall-Lucette S. Prostate cancer among Jamaican men: exploring the evidence for higher risk. *Br J Nurs.* 2016; 25(19): 1046-51.
8. Oliveira JS, Ferreira RS, Santos LM, Marin LJ, Correa RX, Luizon MR, *et al.* Self-declared ethnicity and genomic ancestry in prostate cancer patients from Brazil. *Genet Mol Res.* 2016; 15(4). Epub 2016/11/05.
9. Ferris-i-Tortajada J, Garcia-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García JA. [Constitutional risk factors in prostate cancer]. *Actas Urol Esp.* 2011; 35(5): 282-88.
10. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernández-López JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, *et al.* Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(21): 8611-16.
11. Tan RBW, Silberstein JL, Hellstrom WJG. Testosterone and the Prostate. *Sexual Medicine Reviews.* 2014; 2(3-4): 112-20.
12. Cui Y, Zong H, Yan H, Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014; 17(2): 132-43.
13. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, *et al.* Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2016; 375(5): 443-53.
14. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, *et al.* Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016; 315(1): 68.
15. Giri VN, Gross L, Gomella LG, Hyatt C. How I Do It: Genetic counseling and genetic testing for inherited prostate cancer. *Can J Urol.* 2016; 23(2): 8247-53.
16. Katz R. Biomarkers and surrogate markers: an FDA perspective. *NeuroRx.* 2004; 1(2): 189-95.
17. Stein BS, Vangore S, Petersen RO, Kendall AR. Immunoperoxidase localization of prostate-specific antigen. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6(6): 553-57.
18. Tomao L, Sbardella D, Gioia M, Di Masi A, Marini S, Ascenzi P, *et al.* Characterization of the prostate-specific antigen (PSA) catalytic mechanism: a presteady-state and steady-state study. *PloS one.* 2014; 9(7): e102470. Epub 2014/07/30.
19. Loeb S, Roehl KA, Antonor JAV, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology.* 2006; 67(2): 316-20.
20. Ablin R, Haythorn M. Screening for prostate cancer: Controversy? What controversy? *Curr Oncol.* 2009 May; 16(3): 1-2.
21. Brawley OW, Thompson IM, Jr., Gronberg H. Evolving Recommendations on Prostate Cancer Screening. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016; 35(7).
22. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, *et al.* Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *European urology.* 2013; 64(3): 347-54.
23. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, *et al.* International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European urology.* 2012; 61(6): 1079-92.
24. Kaufman JJ, Rosenthal M, Goodwin WE. Needle biopsy in diagnosis of prostatic cancer. *Calif Med.* 1954; 81(5): 308-13.
25. Halpern JA, Shoag JE, Mittal S, Oromendia C, Ballman KV, Hershman DL, *et al.* Prognostic Significance of Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Arm. *J Urol.* 2016. Epub 2016/10/22.
26. Issa MM, Zasada W, Ward K, Hall JA, Petros JA, Ritenour CW, *et al.* The value of digital rectal examination as a predictor of prostate cancer diagnosis among United States Veterans referred for prostate biopsy. *Cancer detection and prevention.* 2006; 30(3): 269-75. Epub 2006/07/18.
27. Barati M, Amirzargar MA, Bashirian S, Kafami V, Mousali AA, Moeini B. Psychological Predictors of Prostate Cancer Screening Behaviors Among Men Over 50 Years of Age in Hamadan: Perceived Threat and Efficacy. *Iran J Cancer Prev.* 2016; 9(4).
28. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, *et al.* Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet.* 2017; 389(10071): 815-22.
29. Cancer Research UK. Types and grades of prostate cancer. 2016.
30. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966; 50(3): 125-28.

31. Murphy GP, Whitmore WF, Jr. A report of the workshops on the current status of the histologic grading of prostate cancer. *Cancer*. 1979; 44(4): 1490-94.
32. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2004; 17(3): 292-306. Epub 2004/02/21.
33. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, *et al.* Prostate Cancer, Version 1.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016; 14(1): 19-30.
34. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer epidemiology*. 2012; 36(6): e349-53. Epub 2012/08/23.
35. Lorente D, Mateo J, Perez-Lopez R, de Bono JS, Attard G. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *The Lancet Oncology*16(6): e279-e92.
36. Barbieri CE, Bangma CH, Bjartell A, Catto JW, Culig Z, Gronberg H, *et al.* The mutational landscape of prostate cancer. *European urology*. 2013; 64(4): 567-76. Epub 2013/06/14.
37. Ecke TH, Schlechte HH, Schiemenz K, Sachs MD, Lenk SV, Rudolph BD, *et al.* TP53 gene mutations in prostate cancer progression. *Anticancer Res*. 2010; 30(5): 1579-86.
38. Ruscetti MA, Wu H. PTEN in Prostate Cancer. 2013: 87-137.
39. Squire JA. TMPRSS2-ERG and PTEN loss in prostate cancer. *Nat Genet*. 2009 May; 41(5): 509-10. doi: 10.1038/ng0509-509.
40. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, *et al.* Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature reviews Cancer*. 2007; 7(4): 256-69. Epub 2007/03/27.
41. Kiflemariam S, Mignardi M, Ali MA, Bergh A, Nilsson M, Sjoblom T. *In situ* sequencing identifies TMPRSS2-ERG fusion transcripts, somatic point mutations and gene expression levels in prostate cancers. *The Journal of pathology*. 2014; 234(2): 253-61. Epub 2014/06/17.
42. Boysen G, Barbieri CE, Prandi D, Blattner M, Chae S-S, Dahija A, *et al.* SPOP mutation leads to genomic instability in prostate cancer. *eLife*. 2015;4:e09207.
43. Liu Y, Chen XG, Liang CZ. [Expressions of E-cadherin and N-cadherin in prostate cancer and their implications]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2014; 20(9): 781-86.
44. Ikonen T, Matikainen M, Mononen N, Hyytinen E-R, Helin HJ, Tammola S, *et al.* Association of E Germ-Line Alterations with Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2001; 7(11): 3465-71.
45. Brinkmann AO, Blok LJ, de Ruiter PE, Doesburg P, Steketee K, Berrevoets CA, *et al.* Mechanisms of androgen receptor activation and function. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999; 69(1-6): 307-13.
46. Cai C, He HH, Chen S, Coleman I, Wang H, Fang Z, *et al.* Androgen receptor gene expression in prostate cancer is directly suppressed by the androgen receptor through recruitment of lysine-specific demethylase 1. *Cancer cell*. 2011; 20(4): 457-71. Epub 2011/10/22.
47. Mills IG. Maintaining and reprogramming genomic androgen receptor activity in prostate cancer. *Nature reviews Cancer*. 2014; 14(3): 187-98. Epub 2014/02/25.
48. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature reviews Cancer*. 2001; 1(1): 34-45. Epub 2002/03/20.
49. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Translational andrology and urology*. 2015; 4(3): 365-80. Epub 2016/01/28.
50. Beroukhir R, Mermel CH, Porter D, Wei G, Raychaudhuri S, Donovan J, *et al.* The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers: *Nature*. 2010 Feb 18; 463(7283): 899-905. doi:10.1038/nature08822.
51. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, *et al.* Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer cell*. 2010; 18(1): 11-22. Epub 2010/06/29.
52. Ulz P, Belic J, Graf R, Auer M, Lafer I, Fischereeder K, *et al.* Whole-genome plasma sequencing reveals focal amplifications as a driving force in metastatic prostate cancer. *Nature communications*. 2016; 7: 12008. Epub 2016/06/23.
53. Gregory CW, Johnson RT, Jr, Mohler JL, French FS, Wilson EM. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res*. 2001; 61(7): 2892-98.
54. Tong M, Jin YY, Li G, Liu SM, Ji CD. [V89L polymorphism of the testosterone 5-alpha-reductase II gene and prognostic factors of prostate cancer]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2010; 16(11): 990-93.
55. Li X, Huang Y, Fu X, Chen C, Zhang D, Yan L, *et al.* Meta-analysis of three polymorphisms in the steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 2 gene (SRD5A2) and risk of prostate cancer. *Mutagenesis*. 2011; 26(3): 371-83.
56. Levesque E, Laverdiere I, Lacombe L, Caron P, Rouleau M, Turcotte V, *et al.* Importance of 5alpha-reductase gene polymorphisms on circulating and intraprostatic androgens in prostate cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014; 20(3): 576-84.
57. Swart AC, Schloms L, Storbeck KH, Bloem LM, Toit T, Quanson JL, *et al.* 11beta-hydroxyandrostenedione, the product of androstenedione metabolism in the adrenal, is metabolized in LNCaP cells by 5alpha-reductase yielding 11beta-hydroxy-5alpha-androstenedione. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 138: 132-42.
58. Hoffland J, van Weerden WM, Dits NF, Steenbergen J, van Leenders GJ, Jenster G, *et al.* Evidence of limited contributions for intratumoral steroidogenesis in prostate cancer. *Cancer Res*. 2010; 70(3): 1256-64.
59. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, *et al.* 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet*. 1992; 339(8798): 887-89.
60. Marks LS, Hess DL, Dorey FJ, Macairan ML. Prostatic tissue testosterone and dihydrotestosterone in African-American and white men. *Urology*. 2006; 68(2): 337-41.
61. Zaman N, Giannopoulos PN, Chowdhury S, Bonneil E, Thibault P, Wang E, *et al.* Proteomic-coupled-network analysis of T877A-androgen receptor interactomes can predict clinical prostate cancer outcomes between White (non-Hispanic) and African-American groups. *PLoS one*. 2014; 9(11).
62. van de Wijngaert DJ, Molier M, Lusher SJ, Hersmus R, Jenster G, Trapman J, *et al.* Systematic structure-function analysis of androgen receptor Leu701 mutants explains the properties of the prostate cancer mutant L701H. *J Biol Chem*. 2010; 285(7): 5097-105.
63. Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, Swami S, Navone NM, Peehl DM, *et al.* Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med*. 2000; 6(6): 703-06.
64. Cao Y, Nimptsch K, Shui IM, Platz EA, Wu K, Pollak MN, *et al.* Prediagnostic plasma IGF1, IGF-1 and risk of prostate cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015; 136(10): 2418-26.
65. Breen KJ, O'Neill A, Murphy L, Fan Y, Boyce S, Fitzgerald N, *et al.* Investigating the role of the IGF axis as a predictor of biochemical recurrence in prostate cancer patients post-surgery. *Prostate*. 2017; 77(12): 1288-300.
66. Mancarella C, Casanova-Salas I, Calatrava A, Garcia-Flores M, Garofalo C, Grilli A, *et al.* Insulin-like growth factor 1 receptor affects the survival of primary prostate cancer patients depending on TMPRSS2-ERG status. *BMC cancer*. 2017; 17(1): 017-3356.
67. Heer R, Collins AT, Robson CN, Shenton BK, Leung HY. KGF suppresses alpha2 beta1 integrin function and promotes differentiation of the transient amplifying population in human prostatic epithelium. *J Cell Sci*. 2006; 119(Pt 7): 1416-24.
68. Mehta P, Robson CN, Neal DE, Leung HY. Fibroblast growth factor receptor-2 mutation analysis in human prostate cancer. *BJU Int*. 2000; 86(6): 681-85.

69. Xia S, He C, Zhu Y, Wang S, Li H, Zhang Z, *et al.* GABABR-Induced EGFR Transactivation Promotes Migration of Human Prostate Cancer Cells. *Mol Pharmacol.* 2017; 92(3): 265-77.
70. Montanari M, Rossetti S, Cavaliere C, D'Aniello C, Malzone MG, Vanacore D, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer: an overview. *Oncotarget.* 2017; 8(21): 35376-89.
71. Phin S, Moore MW, Cotter PD. Genomic Rearrangements of PTEN in Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2013; 3: 240. Epub 2013/09/26.
72. Boggon TJ, Eck MJ. Structure and regulation of Src family kinases. *Oncogene.* 2004; 23(48): 7918-27. Epub 2004/10/19.
73. Chang CY-M, Kung H-J, Evans CP. Nonreceptor Tyrosine Kinases in Prostate. *Neoplasia.* 2007; 9(2): 90-100.
74. Chang YM, Bai L, Liu S, Yang JC, Kung HJ, Evans CP. Src family kinase oncogenic potential and pathways in prostate cancer as revealed by AZD0530. *Oncogene.* 2008; 27(49): 6365-75. Epub 2008/08/06.
75. Li H, Wang Z, Tang K, Zhou H, Liu H, Yan L, *et al.* Prognostic Value of Androgen Receptor Splice Variant 7 in the Treatment of Castration-resistant Prostate Cancer with Next generation Androgen Receptor Signal Inhibition: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology focus.* 2017. Epub 2017/07/30.
76. Seitz AK, Thoene S, Bietenbeck A, Nawroth R, Tauber R, Thalgott M, *et al.* AR-V7 in Peripheral Whole Blood of Patients with Castration-resistant Prostate Cancer: Association with Treatment-specific Outcome Under Abiraterone and Enzalutamide. *European urology.* 2017; 14(17): 024.
77. Chua CW, Shibata M, Lei M, Toivanen R, Barlow LJ, Bergren SK, *et al.* Single luminal epithelial progenitors can generate prostate organoids in culture. *Nature cell biology.* 2014; 16(10): 951-61, 1-4. Epub 2014/09/23.
78. Wang X, Kruihof-de Julio M, Economides KD, Walker D, Yu H, Halili MV, *et al.* A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature.* 2009; 461(7263): 495-500. Epub 2009/09/11.

Recibido: octubre 17, 2017.
Aceptado: noviembre 15, 2017.



Carcinoma de uretra primario, reporte de caso y revisión de la literatura

Primary urethral carcinoma, case report and review of the literature

Óscar Antonio Cervantes-González,* Sigiberto II García-Nares,**

Victoria Wendoline Sánchez-Ramírez,*** Óscar Reyes-Arias,*** Carlos Erick Shuck-Bello.***

RESUMEN

Se reporta un caso de carcinoma de uretra primario descubierto durante una uretrotomía interna óptica por estenosis uretral. Se tomó biopsia del tumor con reporte histopatológico de neoplasia papilar urotelial de bajo potencial de malignidad; posteriormente se realizó ablación transuretral con láser. Este caso ilustra el potencial de desarrollar un carcinoma de uretra primario en áreas afectadas por procesos inflamatorios crónicos asociados a estenosis uretral.

Palabras clave: carcinoma de uretra, estenosis de uretra, uretrotomía.

ABSTRACT

We report a case of primary urethral carcinoma discovered during an internal optical urethrotomy due to urethral stricture. A biopsy of the tumor was taken, in the histopathological report, was identified a low-grade of malignancy potential papillar urotelial cell carcinoma. Subsequently, transurethral laser ablation of the urethral tumor was performed with a laser. This case illustrates the potential to develop a primary urethral carcinoma in areas that have been affected by chronic inflammation associated with urethral stricture.

Key words: urethral carcinoma, urethral stenosis, urethrotomy.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de uretra primario es una de las neoplasias más raras cuyo reporte en la literatura no supera los 600 casos documentados en hombres, sin tener un consenso preciso respecto a su manejo quirúrgico, mostrando resultados inexactos a su respuesta a quimioterapia y radioterapia.¹

La mayoría de los conocimientos obtenidos hasta ahora provienen de reportes de casos, ya que no existen estudios controlados aleatorizados;² sin embargo, los casos concuerdan con su presentación en un estadio clínico tardío y su mal pronóstico a corto plazo.³

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 74 años de edad, comerciante, entre sus antecedentes de importancia se incluye evento de infarto agudo de miocardio en 2014, no revascularizado, evolucionando con angina inestable y disfunción ventricular izquierda, actualmente en tratamiento médico con isosorbide, rosuvastatina e ibabradina.

Inicia padecimiento hace 35 años cuando sufrió accidente automovilístico, presentando traumatismo craneoencefálico con hematoma subdural con tratamiento conservador ameritando hospitalización y uso de sonda transuretral a derivación por dos meses.

* Servicio de Urología, Hospital General Regional 36, IMSS. Puebla, México.

** Servicio de Urología, Hospital General Regional "El Marqués", IMSS. Querétaro, México.

*** Servicio de Urología, Hospital de Especialidades "5 de mayo", Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP). Puebla, México.

Seis meses después a este evento, presentó sintomatología urinaria obstructiva baja con predominio de disminución del calibre del chorro urinario, pujo, tenesmo vesical, goteo miccional y, finalmente, retención aguda de orina la cual se resolvió con colocación STU y posterior instrumentación con dilatadores Van Buren cada mes durante 15 años con evolución insidiosa, presentando fístula uretro-escrotal la cual se resolvió mediante fistulectomía en la que se identificaron granulomas en sitio de lesión uretral junto una estenosis de cinco centímetros a nivel bulbar, manejada con sonda transuretral durante un mes.

A los siete años de dicho procedimiento presentó nuevamente retención aguda de orina, resolviéndose con cistostomía por dos meses hasta someterse a una uretrotomía interna óptica, identificando estenosis del 90 % de la luz uretral a nivel bulbar y cuatro litos uretrales impactados, se permeabilizó la uretra; sin embargo, persistió con sintomatología urinaria obstructiva (no recibió tratamiento farmacológico) por lo que dos años después se programó para uretrotomía interna óptica láser durante la cual se identificó una lesión neoplásica de aspecto arborescente con crecimiento papilar que cubría toda la periferia del epitelio uretral a nivel de la fosa navicularis (**figuras 1 y 2**) y estenosis del 90 % de la luz de uretra bulbar (**figuras 3 y 4**). Se tomó biopsia del sitio de la lesión para su análisis histopatológico reportando neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno (**figura 3**).

Tres meses después del diagnóstico histopatológico se realizó ablación láser del tumor uretral, encontrando nuevamente estenosis a nivel de uretra bulbar, la cual se volvió a permeabilizar, descartando tumor vesical. Dos meses posteriores al procedimiento de ablación el paciente acudió al servicio de urgencias con retención aguda de orina, con dificultad para la colocación de sonda transuretral a nivel de uretra bulbar por ello se realizó nuevamente cistostomía, continuando manejo por consulta externa para programar nueva cistoscopia y valorar sitio de lesión tumoral, en caso de persistir con estenosis uretral, optar por la sonda de cistostomía a permanencia.

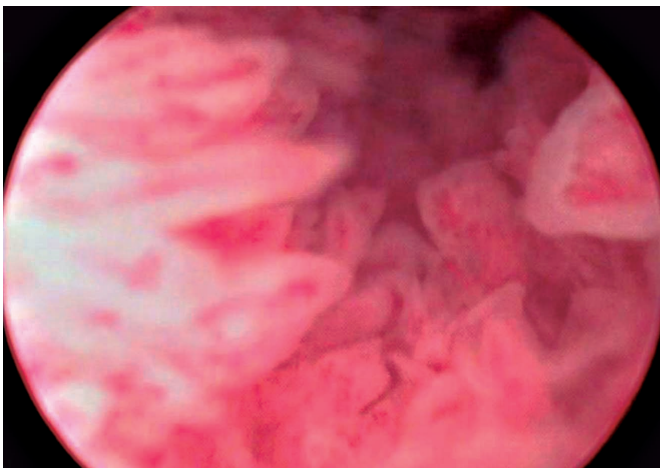


Figura 1. Tumor de forma arborescente a nivel de fosa navicularis.

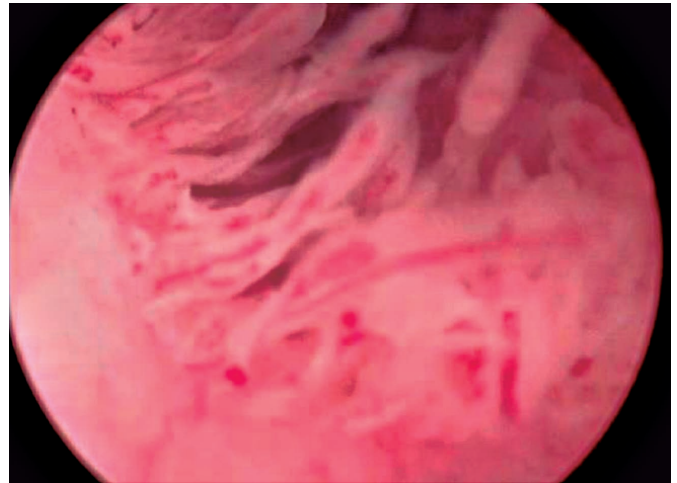


Figura 2. Tumor de forma arborescente a nivel de fosa navicularis.



Figura 3. Estenosis de uretra bulbar de más del 90 % de la luz.

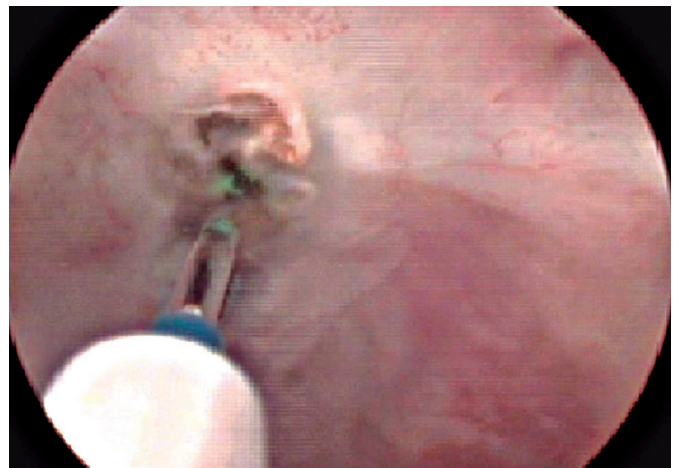


Figura 4. Uretrotomía interna láser de estenosis uretral bulbar.

DISCUSIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

El carcinoma uretral primario representa menos del uno por ciento de todas las neoplasias;⁴ siendo más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 2:1,¹ presenta una incidencia de 1.1 casos por millón de habitantes (1.6/1,000,000 hombres y 0.6/1,000,000 mujeres), teniendo un predominio en la población mayor de 75 años, como en este caso, y casi nulo en menores de 55 años de edad.^{1-3,5} Su incidencia se triplica en Estados Unidos de América,⁵ siendo más frecuente en la población caucásica con un 85 % de los casos.¹

Los principales factores de riesgo asociados son inflamación crónica uretral, estenosis uretral (24 - 76 %),² uretritis por infecciones de transmisión sexual, tratamiento con radioterapia externa^{2,5} y la presencia de divertículos uretrales.^{3,6} Dentro de las infecciones de transmisión sexual destaca el condiloma por VPH tipo 16.^{3,4}

Para determinar que un carcinoma de uretra es de origen primario, se debe tener la certeza que no es resultado de un proceso metastásico o una recurrencia de un carcinoma vesical previamente tratado con cistectomía radical.^{2,3} Los tumores metastásicos que afectan la uretra son poco frecuentes originándose la mayoría de los casos en vejiga, próstata y sistema gastro intestinal.⁷

Su localización dentro del trayecto uretral se correlaciona en gran medida con su presentación clínica, tratamiento y pronóstico.¹ La porción uretral más afectada en el hombre es la porción bulbomembranosa seguida de la uretra peneana y prostática,^{2,5} en este paciente la porción afectada fue la fosa navicular.

El síntoma principal en la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico es hematuria o descarga uretral hemática.^{6,8} Otros síntomas de la enfermedad localmente avanzada incluye tumor extrauretral (52 %), obstrucción al flujo de salida vesical (48 %), dolor pélvico (33 %), fístula uretro-cutánea (10 %), formación de un absceso (5 %) o dispareunia.^{3,4}

Cuando el tumor afecta la porción proximal de la uretra la sintomatología puede ser confundida con un cuadro de estenosis uretral o crecimiento prostático obstructivo postergando el diagnóstico, en cambio lesiones uretrales distales son fácilmente detectables llevando a un tratamiento temprano y un mejor pronóstico.⁵

Para hacer un diagnóstico certero la historia clínica enfocada en la sintomatología urinaria junto con la exploración física, examinando los genitales externos mediante palpación en búsqueda de induraciones o tumores, un tacto rectal y en caso de mujeres un examen pélvico bimanual puede detectar la presencia de alguna neoplasia colorrectal o ginecológica concomitante, así como la palpación inguinal bilateral para evaluar la presencia de nódulos linfáticos aumentados de volumen.⁹

Ante la sospecha clínica de un tumor uretral, se puede realizar una citología urinaria que dependiendo el subtipo histológico puede variar en su sensibilidad y especificidad, siendo más eficaz en aquellas neoplasias escamosas que desprenden células epiteliales siendo identificables al microscopio.³

La uretriscopía y toma de biopsia es la primera evaluación para determinar la extensión, localización y subtipo histológico del tumor,³ como se realizó con este paciente;

así mismo se puede analizar la presencia de divertículos uretrales pudiendo encontrarse en ellos algún tumor sobre todo un adenocarcinoma de células claras los cuales se presentan en estos sitios hasta en un tercio de los casos.⁶ Además una cistoscopia cuidadosa es necesaria para excluir la presencia de tumores de vejiga.³ En pacientes con lesiones extensas la resección transuretral puede ayudar a obtener la muestra para el diagnóstico histológico.⁶

Dentro de la clasificación histológica existen diferentes reportes donde predomina el carcinoma urotelial (54 - 65 %), pudiendo tener su origen a partir de un proceso metaplásico del urotelio,⁶ seguido por el carcinoma de células escamosas (16 - 22 %) y el adenocarcinoma (10 - 16 %).^{5,10} Por otra parte existen reportes de casos menos frecuentes como melanoma maligno,⁸ sarcoma,¹ tumor de células granulares¹¹ y tumor mixoide glandular endocrino¹² siendo algunos casos únicos en la literatura.

Obtenida la muestra para el estudio histopatológico, se deben realizar tinciones inmunohistológicas para determinar la presencia o ausencia de marcadores proteicos que complementan el diagnóstico;^{6,7} entre estos marcadores se tiene PAX 2, PAX 8, citoqueratina 7, p16, p53, Ca 125 entre otros que son específicos del tipo de tumor que se trate.⁶

Como parte del protocolo de estudio para normar una conducta quirúrgica resolutive se debe complementar el diagnóstico con estudios de imagen como el ultrasonido, la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética, que en conjunto ayudan a estadificar el tumor. En este caso, debido a los antecedentes de múltiples estenosis y el hallazgo incidental de la neoplasia no se realizaron estudios de imagen. El ultrasonido puede demostrar el tumor uretral y su compromiso a nivel del cuerpo esponjoso y los cuerpos cavernosos del pene,⁶ sin embargo, la tomografía computarizada o la imagen por resonancia magnética, además de mostrar la neoplasia y su compromiso local identifican la presencia de metástasis a distancia y el estado de los órganos adyacentes. En estadios avanzados se debe realizar una tomografía de tórax y abdomen en búsqueda de metástasis.³

Para el estadio local la imagen por resonancia magnética es una herramienta útil para delimitar el grosor del volumen tumoral¹² y monitorizar la respuesta del tumor a la quimioterapia neoadyuvante evaluando la extensión local de la enfermedad previa al tratamiento quirúrgico.³

El diagnóstico tardío se encuentra en más de un tercio de los pacientes con metástasis en ganglios inguinales. Las metástasis a distancia más comunes son: pulmón, hígado y hueso.¹

La diseminación linfática del cáncer de uretra depende de la porción uretral involucrada, la porción distal tiene un drenaje linfático hacia el sistema superficial y profundo de la región inguinal, mientras que la porción proximal drena a la cadena ganglionar paralela a la arteria iliaca externa, seguida de la arteria hipogástrica y del musculo obturador interno.¹

Dentro del sistema de clasificación y estadificación del carcinoma uretral primario, de acuerdo al TNM en su séptima edición, se divide dependiendo del género del paciente teniendo una clasificación para hombre y otra para mujer.¹³ El grado tumoral de acuerdo al sistema de la OMS modificado en el 2004, clasifica a los carcinomas uretrales en

neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno de bajo grado y alto grado.¹⁴ El carcinoma uretral no urotelial se clasifica con el sistema trinomial bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado.³

El tratamiento principal para el cáncer uretral es quirúrgico,² tratamientos más conservadores son una opción para casos seleccionados de lesiones superficiales, neoplasias papilares o tumores de bajo grado, como es el caso de nuestro paciente. En los tumores infiltrantes del cuerpo esponjoso localizados en la porción distal del pene la penectomía parcial puede ser una opción.¹

Continúa sin esclarecerse el beneficio de la linfadenectomía profiláctica inguinal bilateral o pélvica en pacientes con cáncer uretral primario.³

La radioterapia es considerada en lesiones diagnosticadas de forma temprana y cuando los pacientes no aceptan el tratamiento quirúrgico.^{2,10} Para lesiones distales la radioterapia provee resultados similares a la cirugía, las dosis empleadas comprenden rangos de 50 a 75 Gy. La braquiterapia en combinación con cirugía conservadora o radioterapia externa juega un rol importante para la preservación del órgano.²

En los carcinomas uretrales localmente avanzados la quimioterapia basada en cisplatino previa a la cirugía mejora los resultados de sobrevida comparado con la quimioterapia por sí sola o la quimioterapia posterior a la cirugía.^{3,10} La quimioterapia aislada es la única opción para casos de metástasis extensa.

Respecto al pronóstico los factores asociados a una menor sobrevida en pacientes con carcinoma uretral primario se encuentran una edad mayor a 65 años, raza negra, un estadio y grado del tumor avanzado, el subtipo histológico, compromiso ganglionar por metástasis, el tamaño y localización proximal del tumor así como la presencia concomitante de un carcinoma vesical.^{2,3}

Por tanto, se sabe que los tumores de la uretra distal presentan una sobrevida por arriba del 60 % a los cinco años, cuando son menores de dos cm su sobrevida se eleva por encima del 81 %. Por el contrario, los tumores de la uretra proximal tienen una sobrevida del 10 % a los cinco años. En general un estadio mayor a T2 el índice de sobrevida a los cinco años es menor al 26 %.^{1,4}

CONCLUSIONES

El carcinoma de uretra primario representa menos del uno por ciento de las neoplasias,⁴ en la mayoría de los casos se asocia a un proceso inflamatorio crónico que conlleva a estenosis uretrales, su estirpe histológica más común corresponde a carcinoma urotelial, seguido por el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, su presentación clínica es tardía con mala respuesta al tratamiento conservador, no teniéndose certeza de la respuesta a la quimio y radioterapia, su pronóstico continua siendo malo a corto plazo. En nuestra opinión sugerimos realizar una uretroscopia cuidadosa de pacientes con antecedentes de inflamación crónica uretral y toma de biopsia de cualquier lesión sospechosa durante la realización de cualquier procedimiento endourológico, para el manejo oportuno de los pacientes.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

REFERENCIAS

1. Nogueira MA, Santos GC, Lopes RI, Campos OH, Dall'Oglio MF, Sant'Anna AC. Male urethral sarcoma: a case report and literatura review. *Einstein*. 2016;14(1): 64-66.
2. Lewis S, Pal M, Bakshi G, Ghadi YG, Menon S, Murthy V, *et al*. High-dose-rate brachytherapy—a novel treatment approach for primary clear cell adenocarcinoma of male urethra. *Journal of Contemporary 3. Brachytherapy*. 2015; (7): 248-51.
3. Gakis G, Witjes J, Compérat E, Cowan N, De Santis M, Lebret T, *et al*. EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. *European Association of Urology*. March 2015: 1-14.
4. Moore SJ, Rahidipour O, Moore R. Primary Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Male. Urethra Presenting with Scrotal Abscess and Subsequent Development of Fournier's Gangrene. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2016; 9: 83-86.
5. Lucarelli G, Spilotros M, Vavallo A, Palazzo S, Miacola C, Forte S, *et al*. A Challenging Surgical Approach to Locally Advanced Primary Urethral Carcinoma. *A Case Report and Literature Review. Medicine*. May 2016; 95 (19): 1-6.
6. Kodzo-Grey VA. Clear Cell Adenocarcinoma of the Urethra: Review of the Literature. *International Journal of Surgical Oncology*. 2015: 1-11.
7. Zardawi I, Chong P. Metastatic Prostate Cancer to the Urethra Masquerading as Urothelial Carcinoma. *Urology Case Report*. 2016; 7: 33-36.
8. Praveen KP, Mukesh KV, Hemant G, Suruchi S. Primary malignant melanoma of female urethra: A rare neoplasm. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2014 Jul-Sep; 10(3): 758-60.
9. Blaivas JG, *et al*. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol*. 2004. 103: 842.
10. Bagshaw HP, Williams NL, Huang YJ, Tward JD, Gaffney DK. Palladium interstitial implantin combination with external beam radiotherapy and chemotherapy for the definitive treatment of a female urethral carcinoma. *Gynecologic Oncology Reports*. 2015: 40-43.
11. Pu CX, Gao L, Bai YJ, Han P. Granular cell tumor of the urethra: a case report and literatura review. *Asian Journal of Andrology*. 2016; 18: 946-48.
12. Facio FN, Spessoto LC, Ferraz de Arruda GJ, Arruda JF, Ferraz de Arruda JG, Facio MF. Primary Mixed Glandular-endocrine Tumor of the Male Proximal Urethra: A case report. *Urology Case Report*. 2016; 6: 1-3.
13. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. UICC International Union Against Cancer. 2009, Wiley/Blackwell. p. 266.
14. Eble, JN, *et al*. *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (IARC WHO Classification of Tumours)*. 2004, Lyon.

Recibido: noviembre 28, 2017.

Aceptado: diciembre 6, 2017.



Hernia vesical inguino-escrotal: reporte de caso

Inguino-scrotal bladder hernia: Case report

Juan Iván Briseño-Rentería,* Octavio Heredia-Porto,** Francisco René Zamora-Varela,** Alan Eduardo Briseño-Moran.***

RESUMEN

Introducción: la hernia vesical consiste en la protrusión de una porción de vejiga a través de un orificio herniario. La primera referencia histórica se atribuye a Guy de Chauliac en el año 1363. Levine en 1951 la describe como cistocele escrotal, representa entre el 0.3 % y tres por ciento de las hernias en adultos. En la patogenia de la entidad se encuentran implicados fundamentalmente, la debilidad en la pared abdominal y vesical, y por otro un aumento en la presión intravesical. **Objetivo:** conocimiento de una entidad poco frecuente, datos de sospecha, así como su protocolo de estudio. **Caso clínico:** paciente masculino de 80 años, oficio campesino, APNP: PO discoidectomía cervical 2014, hiperplasia prostática benigna, PO RTUP en 2014. PA: acude al servicio de urgencias mencionando hematuria así como sintomatología urinaria obstructiva baja. **Exploración física:** genitales con aumento de volumen escrotal izquierdo, testículos normales, aparente saco herniario en bolsa escrotal izquierda. Se realiza protocolo de estudio en el que se obtuvieron resultados de ultrasonido, tomografía y cistoscopia, motivo por el cual se realiza: uretrotomía interna más hernioplastia inguinal. **Discusión:** esta patología se presenta en un 70 % en hombres y el resto en mujeres con manifestación a nivel crural o pared abdominal, predominando el lado derecho. Se clasifican según su relación con el peritoneo: paraperitoneales que son las más frecuentes, estas recubren el peritoneo de la cara externa de la vejiga, extraperitoneales e intraperitoneales son las menos frecuentes. **Resultado:** paciente actualmente con una dinámica miccional adecuada. **Conclusión:** la sospecha y el diagnóstico oportuno no solo ayudan a la mejoría de la dinámica miccional de los pacientes, sino también a prevenir complicaciones; siempre hay que tomar en cuenta que una hernia de estas características va acompañada de un proceso obstructivo bajo.

Palabras clave: hernia vesical, hernioplastia inguinal, uretrotomía.

ABSTRACT

Introduction: the vesical hernia is a protrusion of a portion of the bladder through a hernial orifice. The first historical reference was made on 1363 by Guy de Chauliac. Levine on 1951 described it as a scrotal cystocele. It represents between the 0.3 % and the three percent of the hernias in adults. In the pathogenicity of this entity is fundamentally implicated the weakness of the bladder and the abdominal wall and the raise of the intravesical pressure. **Objective:** knowledge of a rare entity, suspected data, as well as his study protocol. **Clinical case:** 80 years old male, farmer, PMH: Post surgery Cervical Discoidectomy on 2014, Benign prostate hyperplasia, Post surgery TURP on 2014. The patient attended at the emergency room referring hematuria and symptomatology of low urinary tract obstruction. **Physical exploration:** augmented scrotal volume, normal testicle, presumed hernia sac on the left scrotum. A protocol of exams were made of: ultrasound, CT and cystoscopy. The results were the motive to made an internal urethrotomy more inguinal hernioplasty. **Discussion:** the pathology is presented 70 % of the times on men and the rest on women with manifestations at a crural or abdominal wall level with the predominance on the right side. It is classified by the relation with the peritoneum: In the Paraperitoneal (the most frequent) the peritoneum cover the external part of the bladder, the extraperitoneal and intraperitoneal are less frequent. **Results:** currently the patient have a adequate urinary dynamic. **Conclusion:** the suspect and early diagnosis not only helps to the improvement of the urinary dynamic of the patient, but it also prevents complications. We should always take in account that a hernia of these characteristics is related to a low urinary tract obstruction.

Key words: vesical hernia, inguinal hernioplasty, urethrotomy.

* Médico urólogo. Hospital Regional ISSSTE. Monterrey, N.L., México.

** Urólogo Hospital General Regional No.1 Santiago de Querétaro, Qro., México.

*** Estudiante de medicina. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

INTRODUCCIÓN

La hernia vesical consiste en la protrusión de una porción de vejiga a través de un orificio herniario. La primera referencia histórica se atribuye a Guy de Chauliac en el año 1363. Levine en 1951 la describe como cistocele escrotal, representa entre el 0.3 y tres por ciento de las hernias en adultos. En la patogenia de esta entidad se encuentran implicados dos factores fundamentales, por un lado una debilidad en las paredes abdominal y vesical, y por otro un aumento en la presión intravesical secundario en la mayoría de los casos a una obstrucción de salida del tracto urinario inferior localizada generalmente a nivel prostático.¹⁻⁴

Esta patología se presenta en un 70 % en hombres y el resto en mujeres con manifestación a nivel crural o pared abdominal, predominando el lado derecho.⁴

Dentro de los factores de riesgo para su desarrollo encontramos la presencia de un proceso obstructivo bajo, contacto de la pared vesical con el orificio herniario, disminución del tono vesical así como debilidad de las estructuras de soporte, obesidad y en ocasiones la ocupación de masas pélvicas.⁴

Se clasifican según su relación con el peritoneo: para-peritoneales que son los más frecuentes, éstos recubren el peritoneo la cara externa de la vejiga, extraperitoneales e intraperitoneales son las menos frecuentes.³⁻⁶

Complicaciones: son las propias de la hernia como incarceration, estrangulación, necrosis, oclusión intestinal y las propias por la estasis urinaria crónica como son las infecciones, litiasis y en muy bajo porcentaje tumores.^{1,4,5}

OBJETIVO

Dar a conocer una patología poco habitual, así como el protocolo de estudio y terapéutica, la cual hasta la fecha mantiene a nuestro paciente asintomático.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 80 años, originario de Huimilpan, Querétaro, residente de la misma localidad, casado, oficio campesino pensionado.

Antecedentes personales patológicos: Hipertensión arterial desde hace 40 años en tratamiento con captopril, hernia de disco (cervical), PO: discoidectomía cervical 2014, hiperplasia prostática benigna, PO RTUP en 2014.

Paciente el cual ingresa al servicio de urgencias refiriendo cuatro meses de hematuria intermitente, durante el interrogatorio nos menciona un IPSS severo en el cual la nicturia es el síntoma de mayor importancia, además menciona el aumento de volumen testicular izquierdo.

EF. Paciente consiente orientado en las tres esferas, piel y tegumentos con buena coloración, cardio-pulmonar sin alteraciones, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo resto asignológico, genitales con aumento de volumen escrotal izquierdo testículos normales, aparente saco herniario en bolsa escrotal izquierda. Laboratorio: leucocitos 10.2, HB 16 g/dl, Hto 47.8 %, plaq 261, glucosa 85 mg/dl, urea 58 mg/dl, creatinina 1.1 mg/dl, Na 138 mEq/L,

K 4.3 mEq/L, cloro 107 mEq/L, calcio 8.5 mg/dl, EGO Positivo (+) con abundantes eritrocitos.

USG riñones: normales, vejiga sin adecuado llenado, próstata 18 cc.

USG testicular: normales, canal inguinal izquierdo con presencia de saco herniario al momento de realizar maniobras de Valsalva el cual es reducible a la compresión.

UroTac: presencia de ambos riñones normales con captación y eliminación de contraste adecuada, vejiga llenado adecuado con aparente protrusión vesical a través del canal inguinal izquierdo. (**Figuras 1 y 2**)

Cistograma de llenado: el cual muestra disminución del calibre uretral a nivel de la uretra bulbar la cual imposibilita el llenado de la vejiga.

Se decide programación quirúrgica para realizar cistoscopia + uretrotomía interna más hernioplastia inguinal.

Cistoscopia: encontramos una uretra con múltiples anillos sub-estenóticos a nivel de la uretra peneana, así como una estenosis del 90 % no franqueable a nivel de uretra bulbar por lo que se decide realizar uretrotomía interna con cuchillete (**figuras 3 y 4**), franqueando estenosis, el resto de la exploración encuentra próstata con cambios post quirúrgicos no obstructiva, vejiga trabeculada grado III, meatos ortotópicos. Se coloca sonda foley transuretral 20 fr de dos vías.

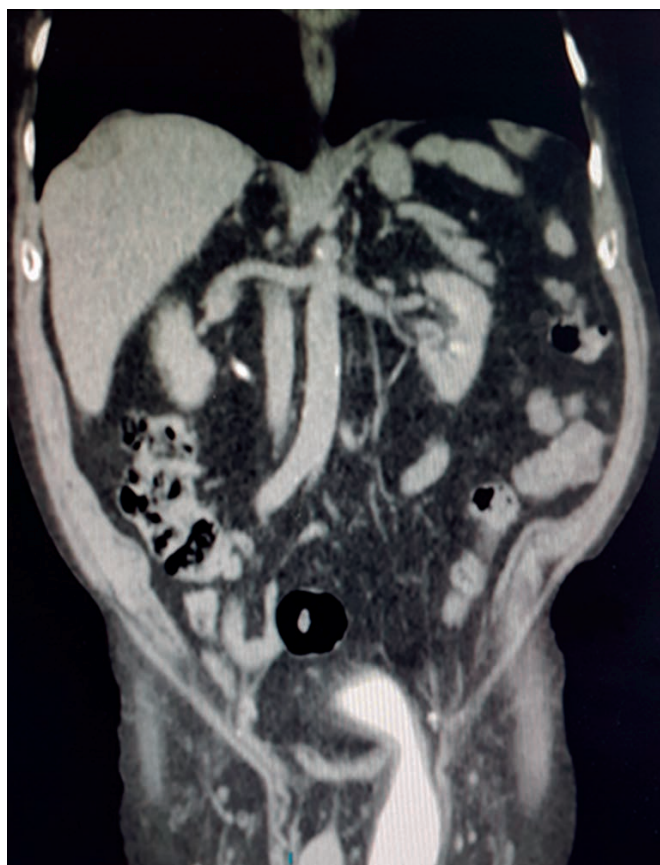


Figura 1. UroTac corte coronal, se observa protrusión vesical a través de canal inguinal izquierdo.

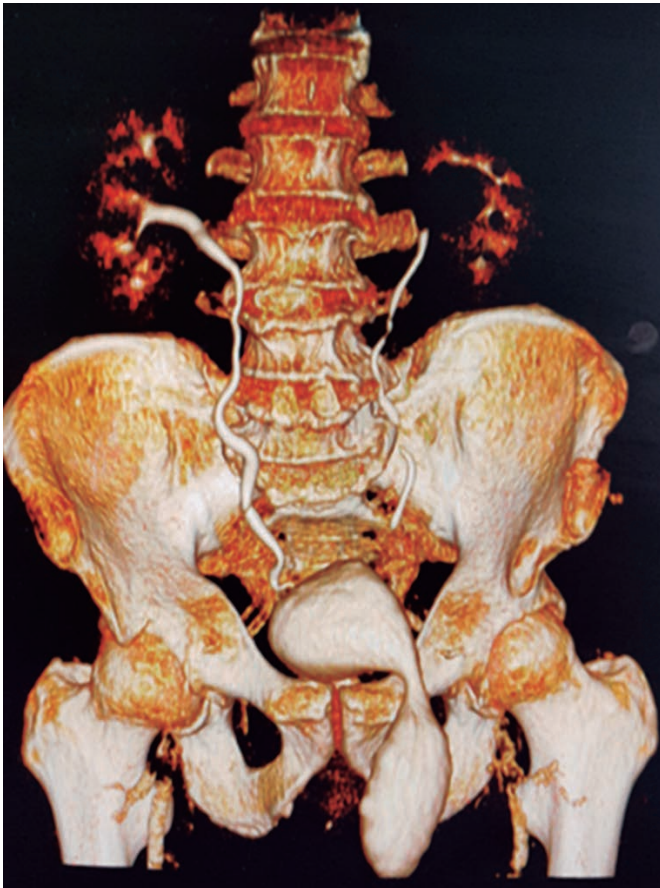


Figura 2. Reconstrucción de UroTac.

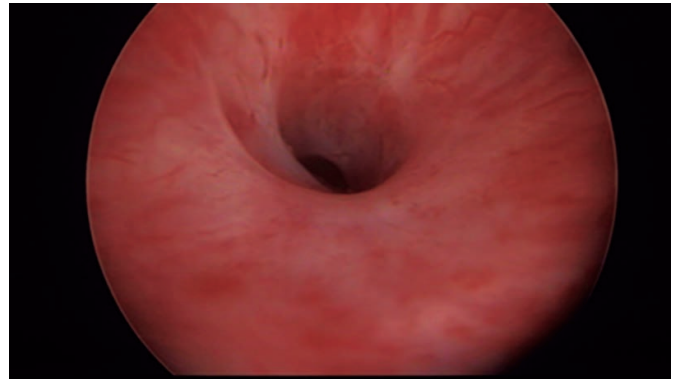


Figura 3. Cistoscopia donde se evidencia estenosis de uretra.

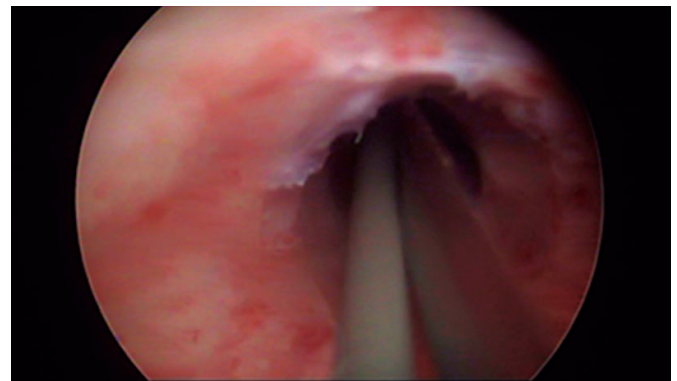


Figura 4. Uretrotomía interna.



Figuras 5. Saco herniario.



Figura 6. Hernioplastia con cono y malla de polipropileno (Rutkow-Robins).

Posteriormente previa asepsia y antisepsia de región abdomino-pélvica se realiza una incisión a nivel inguinal izquierdo, se disecciona por fascias hasta encontrar cordón inguinal, se observa hernia inguinal de tipo indirecto emergente del anillo inguinal profundo, se realiza su

disección tipo roma con separación de bolsa escrotal, testículo y cordón inguinal izquierdo, se reduce saco herniario mostrando componente vesical, se realiza hernioplastia con cono y malla de polipropileno (Rutkow-Robins). (**Figuras 5 y 6**)



Figura 7. UroTac corte coronal con resolución de hernia vesical.

RESULTADO

Después de cuatro meses de postoperatorio el paciente cursa sin recidiva herniaria (**figura 7**), así como mejoría de su dinámica miccional; actualmente paciente con IPSS leve.

CONCLUSIÓN

La sospecha y el diagnóstico oportuno no solo ayudan a la mejoría de la dinámica miccional de los pacientes, sino también a prevenir complicaciones propias de los procesos herniarios, debido a la baja presentación de esta entidad, hemos de tener en cuenta la posibilidad de esta patología en pacientes con sintomatología urinaria obstructiva baja y hernia inguinal concomitante. Así también no solo llevar a cabo la reparación del defecto herniario, sino también la causa del proceso obstructivo bajo.

REFERENCIAS

1. Luis María Merino Peñacoba, Javier Ortiz de Solórzano Aurusa, Moisés Ezequiel Juárez Martín. Hernia vesical masiva y signo de Mery. A propósito de un caso. *Rev hispanoam hernia*. 2015; 3(2): 71-74.
2. Héctor Pastor Navarro, Jesús Martínez Ruíz, Pedro Carrión López, Carlos Martínez Sánchez. Tumor en hernia vesical inguinoescrotal. *Arch. Esp. Urol*.2010; 63(6): 471-76.
3. Zapata-González José Antonio, Camacho-Castro Juan Bernardo, Reyna-Bulnes Aldo Iván. Cistocele escrotal: Reparación laparoscópica, *Rev Mex Urol* 2012; 72(2): 84-87.
4. Lorenzo E. Bacigalupo, Michele Bertolotto, Filippo Barbiera. Imaging of Urinary Bladder Hernias, *AJR*:184, February 2005.
5. Joaquín Ulises Juan Escudero, Macarena Ramos de Campos, Felipe Ordoño Domínguez. Hernias vesicales inguinoescrotales, *Arch. Esp. Urol.*, 2007; 60(3): 231-36.
6. Ignacio Morales Cesar Valentín, Aragón Tovar Anel Rogelio, Torres Medina Eduardo. Vesical hernia: a case report and literature review. *Rev Mex Urol* 2010; 70(5): 293-95.

Recibido: noviembre 30, 2017.

Aceptado: diciembre 3, 2017.



Poliorquidismo: reporte de un caso y revisión de la literatura

Polyorchidism: A case report and review of the literature

Manuel B. Calao-Pérez,* Sergio Durán-Ortiz.*

RESUMEN

El poliorquidismo es una de las anomalías más raras de la formación testicular, definida como la presencia de más de dos testículos, con presentación intra o extra escrotal (canal inguinal, cavidad abdominal). Se han reportado alrededor de 240 casos en la literatura. En México, existen a la fecha cuatro casos reportados de poliorquidismo; siendo la presentación de nuestro caso el quinto desde el primero en 1989. Lo poco común de la patología, la variabilidad de la presentación clínica y las posibles complicaciones hacen importante el reporte de casos de poliorquidismo.

Palabras clave: poliorquidismo, testículo supernumerario, testículo accesorio.

ABSTRACT

Polyorchidism is one of the rarest anomalies of testicular formation. Defined by the presence of more than two testicles with intra or extra scrotal presentation (inguinal canal or abdominal cavity). Around 240 cases have been reported in the literature. To the date in Mexico there are four reported cases. Our case is the fifth since 1989. The uncommon nature of the pathology, the variability of the clinical presentation and the possible complications make the reporting of PQ cases important.

Key words: polyorchidism, supernumerary testis, accessory testis.

INTRODUCCIÓN

El poliorquidismo (PQ) es una de las anomalías más raras de la formación testicular, definida como la presencia de más de dos testículos, con presentación intra o extra escrotal (canal inguinal, cavidad abdominal).

Descrita por Blasius en 1670 tras la realización de una autopsia.¹ Posteriormente la primera descripción histológica fue publicada en 1880 por Ahlfeld, y el primer caso clínico reportado fue hasta 1895 por Lane.²

Se han reportado alrededor de 240 casos en la literatura, y un meta-análisis de 140 casos de PQ confirmados histopatológicamente tanto en niños como en adultos.³

La etiología exacta del PQ sigue siendo desconocida. Sin embargo, puede estar relacionado a alguna anomalía del desarrollo embriológico durante la formación testicular.⁴

En México, existen a la fecha cuatro casos reportados de PQ; siendo la presentación de nuestro caso el quinto

desde el primero en 1989.⁵⁻⁸ Lo poco común de la patología, la variabilidad de la presentación clínica y las posibles complicaciones hacen importante el reporte de casos de PQ.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 47 años de edad, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, gastritis y reflujo gastroesofágico, en tratamiento médico, así como exfumador (22 años de evolución suspendido hace 26 años). Acude a valoración urológica tras referencia de segundo nivel por iniciar con dolor intermitente en hemiescrotal derecho, así como aumento de volumen. Con exploración física realizada por médico internista con la presencia de masa escrotal.

Posterior a valoración urológica en la exploración genital se descubre la presencia de una masa paratesticular derecha, ovoidea, no dolorosa a la palpación, sin cambios

*Servicio de Neurourología. Instituto Nacional de Rehabilitación. CDMX, México.

de consistencia, no fija a planos profundos y sin alteraciones cutáneas en el escroto (**figura 1**). Se realiza ultrasonido Doppler color (USG-DC) testicular, con los siguientes hallazgos: tejidos blandos sin alteraciones, testículo derecho de 42 x 30 x 22 mm, testículo izquierdo de 39 x 26 x 20 mm, ambos sin alteraciones, ecogenicidad homogénea, patrón vascular conservado (**figura 2**). Epidídimo derecho sin alteraciones, epidídimo izquierdo con quiste anecoico cefálico de 4.7 mm adyacente a testículo derecho, presencia de testículo accesorio (**figura 3**) con morfología ovoide con medidas de 22 x 15 x 9.7 mm, ecogenicidad homogénea sin lesiones focales (**figura 4**), en el Doppler color vascularidad interna de aspecto normal, sin presencia de epidídimo ni conducto deferente (**figura 5**).

Clasificándose como Tipo I de Thum (1991), y como Tipo IIA de Singer (1992).

No fue necesaria la realización de estudios de extensión por los hallazgos benignos del USG-DC.

Bajo consentimiento informado del paciente y los familiares, se decide de manera conjunta la vigilancia activa de su padecimiento con la realización de USG-DC testicular cada seis meses en el primer año y posteriormente cada año los siguientes años.

DISCUSIÓN

El PQ se presenta habitualmente en la infancia o adolescencia, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 17 años, clínicamente pueden ser asintomáticos en el 16 %⁹⁻¹² o presentarse como dolor escrotal leve e intermitente asociado a edema local y a la exploración física como una masa dura,⁹ de localización escrotal en el 66-75 %, y en menor porcentaje inguinal y abdominal.⁷ La afección es sobre todo del lado izquierdo en el 65 al 75 %. Siendo el triorquidismo la presentación más común. También se ha reportado el cuadriorquidismo en 4.3 % y un caso de pentaorquidismo.^{3,10,13}

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La mayoría de los casos de PQ se determinan casualmente mientras se investigan las causas de otros síntomas. Los diagnósticos diferenciales del PQ pueden ser: espermatocele, hidrocele, quiste de epidídimo, epidídimo aberrante y quistes del cordón espermático.¹⁴ Se ha descrito también la fusión esplenogonadal, en la cual el bazo, la gónada, el epidídimo y el conducto deferente están fusionados.¹⁵ Existen anomalías asociadas al PQ, siendo estas: criptorquidia (40 %), hernia inguinal (30 %), torsión testicular (15 %), hidrocele (9 %) y malignidad (4-7 %).¹⁶⁻¹⁹

EMBRIOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los pacientes con PQ tienen un cariotipo 46, XY normal; sin embargo, pueden existir anomalías cromosómicas como: 46, XX, mosaicismos XY y delección en el brazo largo del cromosoma 21.^{11,20}

La comprensión del desarrollo embriológico testicular puede definir la fisiopatología del PQ. La primera manifes-

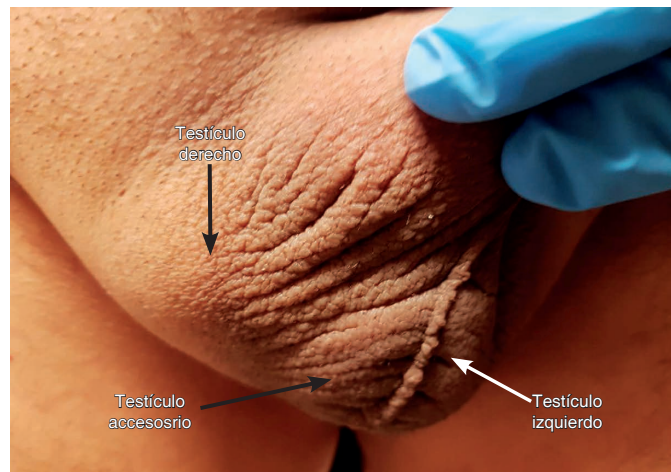


Figura 1. Hemiescroto derecho con presencia de testículo accesorio.

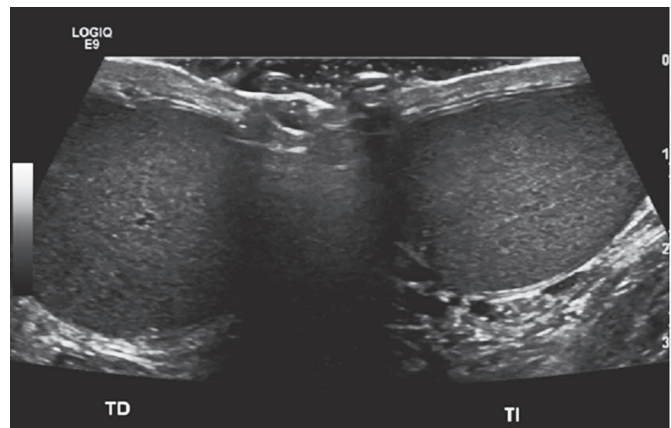


Figura 2. Ultrasonido de ambos testículos (derecho e izquierdo) normales.

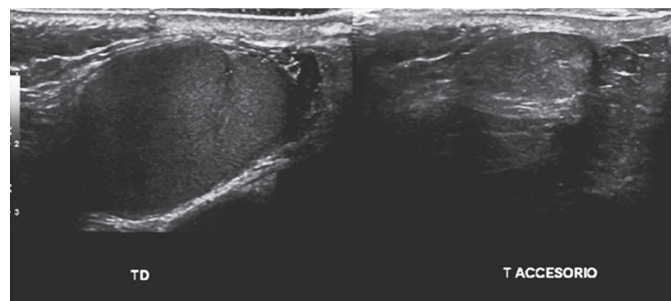


Figura 3. TD: Testículo derecho, adyacente testículo accesorio (T Accesorio).

tación de gónada es un engrosamiento dado por proliferación del epitelio celómico, que recubre la cresta genital y la condensación del mesénquima subyacente. Las células germinativas alrededor de la cuarta semana de gestación aparecen en la pared del saco vitelino, llegando al esbozo

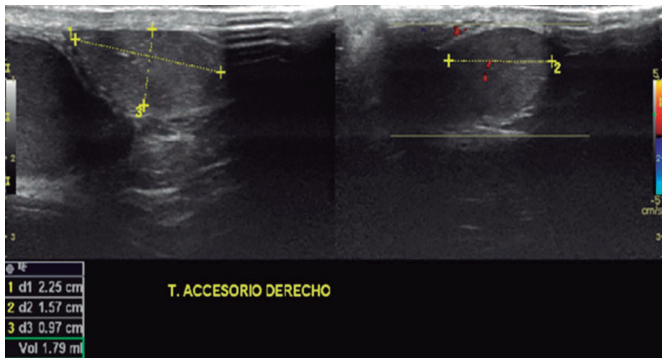


Figura 4. Medición del testículo accesorio.

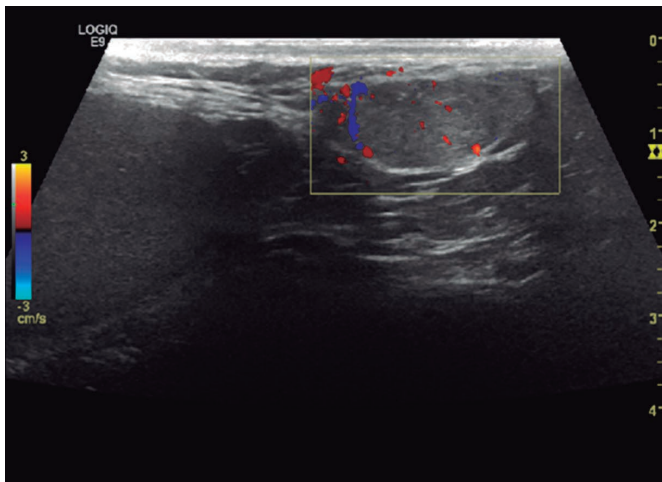


Figura 5. Ultrasonido Doppler color de testículo accesorio.

los tumores de células germinales y los seminomas. Se ha observado también, la presencia de rhabdomyosarcoma extratesticular y adenoma de rete testis.¹⁸

FERTILIDAD

La fertilidad es dependiente de la localización del testículo, la criptorquidia en los pacientes con PQ puede generar un riesgo de infertilidad. Como es sabido, la elevación de la temperatura testicular puede provocar la detención de la espermatogénesis, los parámetros anormales del semen y la esterilidad. La temperatura escrotal óptima se mantiene mediante un aparato termorregulador compuesto por el músculo cremastérico y dartos y los vasos sanguíneos del cordón espermático y del escroto.²⁴

Dado por una etapa de desarrollo celular mucho menos avanzada que el testículo normal, la espermatogénesis en el PQ es normal en alrededor del 40 - 50 % de los casos. Esto explica la persistencia de fertilidad en pacientes posterior a vasectomía bilateral.¹¹

CLASIFICACIÓN

Existen dos clasificaciones ampliamente reconocidas en la literatura: la primera basada en el enfoque funcional, publicada en 1991 por Thum:²⁵ (**Cuadro 1**).

La segunda clasificación de Singer (1992),²⁶ basada en la topografía, anatomía y el potencial reproductivo. (**Cuadro 2**).

DIAGNÓSTICO

Sólo con el examen físico no es seguro realizar un diagnóstico exacto.²⁶ Por lo que se ha propuesto la evaluación de la

gonadal alrededor de la quinta semana de gestación, estos a su vez formarán los cordones sexuales primitivos, los que originan la red de conductos del testículo; el conducto de Wolff dará lugar a los conductillos eferentes, que se pondrán en contacto con los conductos testiculares y conducto deferente. En la séptima semana de gestación, a través de la acción del gen SRY determinará la evolución hacia los testículos. Por lo tanto, se dice que la anomalía que causaría el PQ correspondería a una elongación y fragmentación transversa o longitudinal de la cresta urogenital dando lugar a la formación de múltiples gónadas con o sin contenido mesonefrico (deferentes y epidídimos comunes o únicos) antes de la octava semana de gestación.^{21,22}

MALIGNIDAD

El PQ tiene más del 30 % de incidencia de anomalías histológicas y el 4 - 7 % del PQ puede estar asociado a malignidad.¹⁹ La transformación maligna puede ocurrir independientemente de la ubicación intra o extra escrotal del PQ. Se ha reportado mayor afección del lado derecho.²³ Las neoplasias más comunes son los carcinomas embrionarios,

Cuadro 1. Clasificación de Thum (1991).

Tipo I	Testículo supernumerario sin epidídimo ni deferente.
Tipo II	Testículo supernumerario ligado al normal por un epidídimo común, comparte con él su deferente.
Tipo III	Testículo supernumerario con su propio epidídimo, comparte el deferente con el testículo normal.

Cuadro 2. Clasificación de Singer (1992).

Tipo I	Testículo supernumerario que tiene conductos de salida para drenar al epidídimo y el deferente.
Tipo IA	Con posición intraescrotal.
Tipo IB	Con posición extraescrotal o ectópico.
Tipo II	Carece de conductos de salida hacia el epidídimo y deferente (sin potencial reproductivo).
Tipo IIA	Con posición intraescrotal.
Tipo IIB	Con posición extraescrotal o ectópico.

espermatogénesis y la existencia de displasia a través de la determinación de: hormona foliculoestimulante, testosterona, alfafeto-proteína, gonadotrofina coriónica humana (fracción beta), espermograma y en última instancia biopsia testicular,^{20,27} aunque esta última práctica actualmente ya no se realiza; esto gracias a la tecnología contemporánea de USG-DC que permite un diagnóstico con un alto grado de certeza.¹¹ Chung y Yao²⁸ informaron que el USG-DC de alta resolución es un método efectivo y no invasivo preciso para el diagnóstico de PQ sin la necesidad de biopsia o la exploración quirúrgica. Los hallazgos por USG-DC del PQ es un testículo accesorio regularmente más pequeño al testículo normal, la vascularidad y la ecogenicidad son similares a la del parénquima testicular normal.

Cuando el diagnóstico en base al USG-DC no es definitivo, la resonancia magnética nuclear (RMN) puede ayudar. El PQ tiene las mismas características que el testículo normal (intensidad intermedia en imágenes T1 y alta intensidad en imágenes T2).^{29,30}

Es importante la evaluación radiológica de las vías urinarias ya que se ha reportado la presencia de duplicidad ureteropielica con doble deferente, explicado por el origen común del uréter y el conducto deferente a partir del conducto de Wolff.³¹

MANEJO

El tratamiento definitivo dependerá de múltiples factores, entre ellos: hallazgos sospechosos en estudios de imagen, localización del PQ, sintomatología, fertilidad.

El dilema de la extirpación quirúrgica radica en el destino del PQ, ya que existen dos puntos de vista; la no eliminación del testículo para maximizar la espermatogénesis frente a la extirpación del testículo para eliminar el posible riesgo de malignidad,³² algunos autores consideran que los PQ tipo IB, y tipo II (A y B) de la clasificación de Singer²⁶ deberá valorarse su extirpación.^{9,29}

Hasta 1980 se realizaba orquiectomía del PQ en todos los casos.²³ Si el paciente está asintomático y el PQ tras los hallazgos imagenológicos son normales, la fijación para evitar torsión puede ser suficiente.³³ Por otro lado, es aceptable la vigilancia activa con exploración física y USG-DC bajo consentimiento informado del paciente y sus familiares.

CONCLUSIONES

El PQ es una variación genital poco frecuente y el encontrarla es motivo de alarma y sorpresa en el paciente, así como en la comunidad médica no urológica que puede llegar a generar diagnósticos erróneos e información equivocada que lleve a decisiones terapéuticas innecesarias. Siendo necesaria la valoración urológica, así como la clasificación dependiente de las características morfológicas para la determinación del manejo conservador ó quirúrgico.

ABREVIATURAS

PQ: poliorquidismo

USG-DC: ultrasonido Doppler Color

RMN: resonancia magnética

REFERENCIAS

- Ahlfeld F. 1880. Die Missbildungen des Menschen. Grunow, Leipzig; p. 126.
- Amodio JB, Maybody M, Slowotsky C, Fried K, Foresto C. Polyorchidism: report of 3 cases and review of the literature. *J Ultrasound Med* 2004, 23: 951-57.
- Bergholz R, Wenke K. Polyorchidism a meta-analysis. *J Urol*. 2009; 182: 2422-27.
- Arslanoglu A, Tuncel SA, Hamarat M. Polyorchidism: color Doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging findings. *Clin Imaging* 2013, 37: 189-91.
- Barrios-Torres E, Eraña-Guerra L, Summano-Avenidaño E. Testículos supernumerarios. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1989; 46: 56.
- Janeiro MR, Corominas S, Mallafré JM. Poliorquia: Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Bol Col Mex Urol*. 1990; 7: 50.
- Serrano EA, Lorenzo JL, Pérez HJ, Guzmán C, Martínez R, González S. Poliorquidismo: informe de un caso y revisión de la bibliografía. *Bol Col Mex Urol*. 1996;13: 141-44.
- Garza-Montúfar ME, Olvera-Posada D. Poliorquidismo: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Mex Urol*. 2017 mar; 77(2): 143-50.
- Olano-Grasa I, Larena-Ibarguren R, García-Olaverrí J, Azurmendi A, Cantón E, Pertusa C. Poliorquidismo. *Arch Esp Urol*. 2009; 62(1): 59-62.
- Bergholz R, Koch B, Spieker T. Polyorchidism: A Case report and classification. *J Pediatr Surg*. 2007; 42: 1933-35.
- Artul S, Habib G. Polyorchidism: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*. 2014 25; 8: 464.
- R. Mendez-Gallart, E. Estevez-Martinez, P. Rodríguez-Barca, M. García-Palacios and A. Bautista-Casasnovas. "Incomplete unilateral polyorchidism (bilobed testicle) mimicking testicular tumour," *Journal of Pediatric Surgery* 2012, vol. 47, no. 11, pp. 2140-42.
- Myers S, Morgansterm B, Fine R. A unique Case of Pentaorchidism. *Urology* 2017. 104: 196-97.
- Yeniyo CO, Nergiz N, Tuna A. Abdominal polyorchidism: A case report and review of the literatura. *Int Urol Nephrol*. 2004; 36: 407-08.
- Akbar SA, Sayyed TA, Jafri SZ, Hasteh F, Neill JS. Multimodality imaging of paratesticular neoplasm and their rare mimics. *Radiographics* 2003, 23: 1461-76.
- Abduljabbar AH. A case report: Triorchidism: is a rare mistaken cause for extra testicular neoplasm. *Urol Case Rep*. 2015; 3: 89-91.
- Arlen AM, Holzman SA, Weiss AD, Garola RE, Cerwinka WH. Functional supernumerary testis in a child with testicular torsion and review of polyorchidism. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 565-68.
- Kharrazi SM, Rahmani MR, Sakipour M, Khoob S. Polyorchidism: A case report and review of literature. *Urol J*. 2006; 3: 180-83.
- Noroozian J, Farishta D, Ballow D, Sonstein J, Orihuela E, Eyzaguirre E. Primary Malignancy in a Supernumerary Testicle Presenting as a Large Pelvic Mass. *Case Rep Urol*. 2017; 2017: 4529853.
- Berger AP, Steiner H, Hoeltl L, Bartsch G, Hobisch A. Occurrence of Polyorchidism in a Young man. *Urology* 2002; 60(5): 911.
- Crawford DS, Bastable JR. Triorchidism with torsion. *Br J Urol* 1989; 63(5): 553-54.
- Becerra-Pérez A, Castillo-Abreus DA, Gómez-Pérez L. Poliorquidismo. *Rev Cubana Pediatr* 1998; 70(4): 185-88.
- Abbasoglu L, Salman FT, Gun F, Ascioglu C. Polyorchidism presenting with undescended testis. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 355-57.
- Pomara G, Cuttano MG, Romano G, Bertozzi MA, Catuogno C, Selli C. Surgical management of polyorchidism in a patient with fertility problems. *J Androl*. 2003; 24(4): 497-98.
- Thum G. Polyorchidism: case report and review of literature. *J Urol*. 1991; 145: 370-72.

26. Singer BR, Donaldson JG, Jackson DS. Polyorchidism: functional classification and management strategy. *Urology*. 1992; 39: 384-88.
27. Pantuck AJ, Barone JG. Polyorchidism in an 11-Year-Old Boy. *Infect Urol* 1998; 11(1): 27-29.
28. Chung TJ, Yao WJ. Sonographic features of polyorchidism. *J Clin Ultrasound*. 2002, 30: 106-08.
29. Deveci S, Aygun C, Agildere AM, Ozkardes H. Bilateral double testis: Evaluation by magnetic resonance imaging. *Int J Urology*. 2004; 11: 813.
30. Oner AY, Sahin C, Pocan S, Kisilkaya E. Polyorchidism: sonographic and magnetic resonance image findings. *Act Radiol* 2005, 46: 769-71.
31. Battaglia F, Ferrari G, Sermasi O. Ultrasonographic study in a case of polyorchidism. *Radiol Med* 1995; 90(3): 329-30.
32. Thyoka M, Lall A, Godse A. Polyorchidism: a torted right-sided supernumerary testis. *BMJ Case Rep*. 2013. Pii: bcr-2013-008600.
33. Velásquez-López JG, Flóres-Silva FR, López-Montoya LJ. Poliorkidismo: Aportación de un caso y revisión de la literatura actual. *Actas Urol Esp*. 2006; 30(4): 415-19.

Recibido: diciembre 13, 2017.
Aceptado: diciembre 15, 2017.



Linfoma testicular bilateral no Hodgkin tipo células B. Reporte de un caso

Bilateral testicular lymphoma no Hodgkin type cells B. Case report

Genaro Frausto-Gutiérrez,* Juan Iván Briseño Rentería,** Francisco René Zamora Varela,+ Marco Alonso Gallegos-Corona.**

RESUMEN

Introducción: el linfoma testicular primario es una enfermedad linfoproliferativa rara que se presenta principalmente en hombres mayores y constituye hasta el dos por ciento de todos los linfomas no Hodgkin. Se caracteriza por la inflamación de un testículo, que se puede acompañar de dolor o aparición de hidrocele; menos del cinco por ciento de los casos incluyen afectación testicular bilateral en la presentación. **Objetivo:** documentar un tumor testicular raro y una estirpe histológica tumoral poco frecuente. **Caso clínico:** masculino de 77 años el cual inicia con aumento de volumen testicular bilateral de cuatro meses de evolución; presenta marcadores tumorales negativos, por US se encuentra lesión intratesticular heterogénea así como hidrocele y UroTC linfadenopatía retroperitoneal así como aumento de tamaño de ambos testículos con aumento de su densidad. Se decide realizar biopsia transoperatoria reportando proceso linfoproliferativo compatible con linfoma por lo que se realiza orquiectomía radical bilateral con un reporte definitivo de linfoma no Hodgkin tipo B. **Discusión:** el linfoma testicular es la neoplasia más común en pacientes mayores de 50 años, el linfoma primario de testículo tiene una incidencia de 0.2 - 0.3 %. Factores de riesgos reconocidos predominantemente son las inmunodeficiencias, desregulación inmune, algunas enfermedades congénitas como ataxia-telangiectasia, Wiscott-Aldridge, este último se relaciona con linfoma no Hodgkin tipo B de alto grado. Dentro de los métodos de diagnóstico, tenemos el USG el cual puede mostrar zonas focales hipoeoicas así como una masa la cual no permite una adecuada definición de la capsula. El diagnóstico diferencial más común es el seminoma el cual se puede descartar a base de estudios de inmunohistoquímica y antígenos de superficie el cual confirma el diagnóstico de linfoma. **Conclusión:** padecimiento que presenta una entidad de bajo porcentaje de presentación, con respuesta adecuada a quimioterapia; sin embargo, con mal pronóstico a mediano plazo.

Palabras clave: linfoma, orquiectomía y tumor testicular.

ABSTRACT

Introduction: primary testicular lymphoma is a rare lymphoproliferative disease that occurs mainly in older men and constitutes up to two per cent of all non-Hodgkin's lymphomas. It is characterized by the inflammation of a testicle, which can be accompanied by pain or the appearance of hydrocele; Less than five percent of the cases include bilateral testicular involvement in the presentation. **Objective:** to document a rare testicular tumor and a rare histological tumor lineage. **Clinical case:** male, 77 years old, who started with a bilateral testicular enlargement of four months of evolution; it presents negative tumor markers, by US heterogeneous intratesticular lesion as well as hydrocele and UroCT retroperitoneal lymphadenopathy as well as enlargement of both testes with increased density. It was decided to perform a transoperative biopsy, reporting a lymphoproliferative process compatible with lymphoma, so bilateral radical orchiectomy was performed with a definitive report of non-Hodgkin's lymphoma type B. **Discussion:** testicular lymphoma is the most common neoplasm in patients older than 50 years, primary testicular lymphoma has an incidence of 0.2 - 0.3 %. Predominantly recognized risk factors are immunodeficiencies, immune dysregulation, some congenital diseases such as ataxia-telangiectasia, Wiscott-Aldridge the latter is related to non-Hodgkin type B high-grade lymphoma. Within the diagnostic methods, we have the USG which can show hypoechoic focal areas as well as a mass which does not allow an adequate definition of the capsule. The most common differential diagnosis is seminoma which can be ruled out based on immunohistochemical studies and surface antigens which confirms the diagnosis of lymphoma. **Conclusion:** condition which presents an entity with a low percentage of presentation, with an adequate response to chemotherapy, but with a poor medium-term prognosis.

Key words: lymphoma, orchiectomy and testicular tumor.

* Residente de urología; **Médico adscrito al Servicio de Urología; Hospital Regional ISSSTE. Monterrey, N.L., México.

+ Médico adscrito al Servicio de Urología. Hospital General Regional No.1 IMSS. Querétaro, Qro., México.

++ Médico patólogo. Hospital General Regional No.1 IMSS. Querétaro, Qro., México.

INTRODUCCIÓN

El linfoma testicular primario es una enfermedad linfoproliferativa rara que se presenta principalmente en hombres mayores y constituye hasta el dos por ciento de todos los linfomas no Hodgkin. Se caracteriza por la inflamación de un testículo, que se puede acompañar de dolor o aparición de hidrocele; menos del cinco por ciento de los casos incluyen afectación testicular bilateral en la presentación.¹ La presentación extraganglionar de linfoma Natural Killer (NK) tipo nasal, es la variante más frecuente de tumores no Hodgkin.² Histológicamente, el linfoma difuso de células grandes (DLBCL) es el tipo predominante en más del 80 % de los casos, y los otros tipos histológicos se observan en la infancia (linfoma folicular) o en casos con afectación testicular secundaria (linfoma linfoblástico).¹ Es un linfoma extraganglionar que tiene un mal pronóstico y se infiltra principalmente en el testículo contralateral o recurre en el sistema nervioso central (SNC).³ El tratamiento de primera línea actual consiste en regímenes que contienen antraciclina más rituximab seguido de profilaxis intratecal e irradiación del testículo contralateral.¹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 77 años con antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial desde hace ocho años.

Antecedentes heredo familiares: negados.

Padecimiento actual: paciente que refiere aumento de volumen testicular bilateral desde hace cuatro meses, niega la presencia de fiebre, náusea o vómito.

Exploración física: paciente presenta aumento de volumen testicular bilateral e induración (*figura 1*).

Laboratorios: eritrocitos 5.37, hematocrito 51.1 %, hemoglobina 16.1 g/dl, leucocitos 8.07, plaquetas 182, glucosa 86 mg/dl, urea 32 mg/dl, creatinina 0.7 mg/dl.

Marcadores tumorales: DHL 192 IU/L, HCG 0.70 mUI/ml, alfa fetoproteína 3.8 ng/ml.

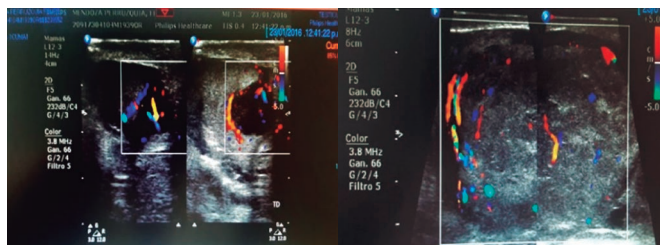
USG: presencia de testículo derecho lesión intratesticular heterogénea, bordes irregulares, testículo izquierdo

pérdida de anatomía así como hidrocele septado así también lesiones nodulares, en ambos testículos sugestivos de malignidad. (*Figuras 2 y 3*) UROTAC sin evidencia de linfadenopatía retroperitoneal, se observa aumento de tamaño de ambos testículos con aumento de densidad (*figuras 4 y 5*).

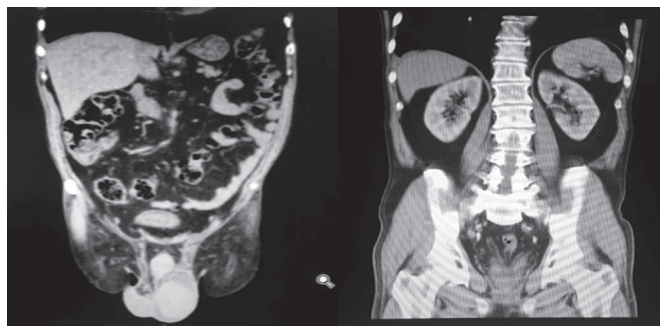
Se programa para orquiectomía radical con biopsia transoperatoria.

Biopsia transoperatoria de ambos testículos, mencionan proceso linfoproliferativo compatible con linfoma.

Se realiza orquiectomía radical bilateral (*figuras 6 y 7*) en la cual el reporte definitivo menciona infiltración por lesión linfoproliferativa compatible con linfoma de células grandes. Lo que nos brinda un diagnóstico de linfoma no Hodgkin tipo B.



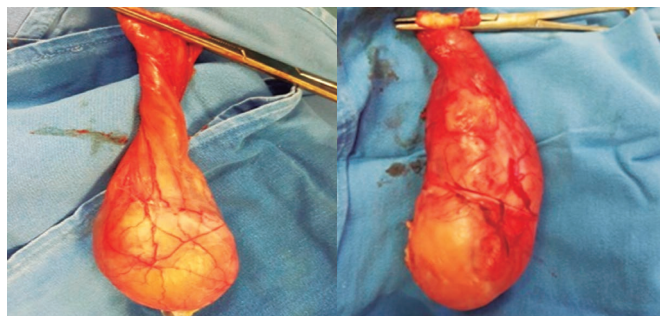
Figuras 2, y 3. USG: Presencia de testículo derecho lesión intratesticular heterogénea bordes irregulares, testículo izquierdo pérdida de anatomía así como hidrocele septado así también lesiones nodulares, en ambos testículos sugestivo de malignidad.



Figuras 4 y 5. UroTAC sin evidencia de linfadenopatía retroperitoneal, se observa aumento de tamaño de ambos testículos con aumento de densidad.



Figura 1. Paciente presenta aumento de volumen testicular bilateral e induración.



Figuras 6 y 7. Orquiectomía radical bilateral.

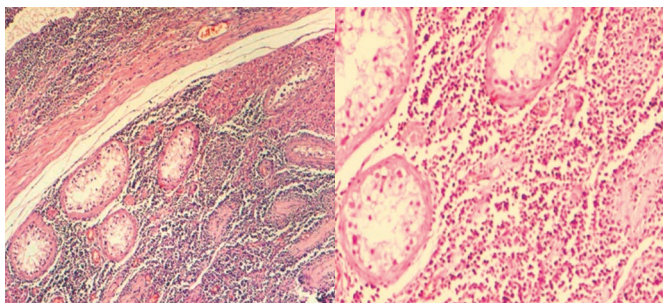


Figura 9. Túbulos seminíferos atróficos, rodeados por un denso infiltrado de linfocitos. 100x (HE).

Figura 10. Población linfóide es de aspecto monótono. 300x. Tinción H y E (HE).

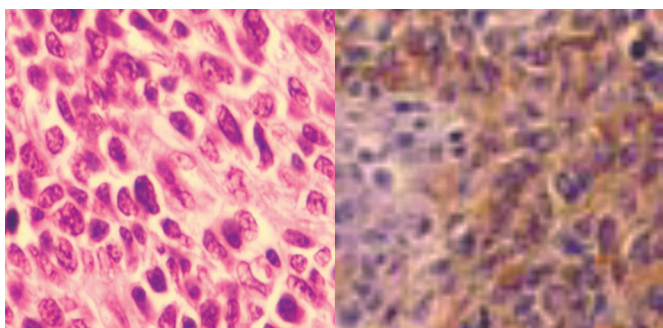


Figura 11. Detalle de los linfocitos atípicos con pleomorfismo nuclear acentuado. 1000x. Tinción H y E.

Figura 12. Inmunohistoquímica muestra una fuerte positividad para células B con marcadores CD 20.

DISCUSIÓN

Son la neoplasia más común en pacientes mayores de 50 años, el linfoma primario de testículo tiene una incidencia de 0.2 - 0.3 %.⁴⁻⁶

Factores de riesgos reconocidos predominantemente son las inmunodeficiencias, disregulación inmune, algunas enfermedades congénitas como ataxia-telangiectasia, Wiscott-Aldridge, este último se relaciona con linfoma no Hodgkin tipo B de alto grado.⁴

Otros factores de riesgo: síndrome de Sjögren, enfermedad celiaca y pacientes postransplantados tienen de un 25 - 50 % mayor riesgo de padecer LNH con respecto al resto de la población, pacientes con VIH tienen 90 - 100 % más posibilidad de padecer que el resto de la población.⁴

Dentro de los métodos de diagnóstico, tenemos el USG que puede mostrar zonas focales hipoecoicas así como una masa la cual no permite una adecuada definición de la cápsula.⁶⁻⁸

El diagnóstico diferencial más común es el seminoma, éste se puede descartar con base a estudios de inmunohistoquímica y antígenos de superficie, esto confirma el diagnóstico de linfoma.⁴

Los marcadores tumorales puede presentarse ocasionalmente elevados sobre todo DHL, gonadotropina corión-

ica y alfa fetoproteína raras veces se van a elevar.⁶

Macroscópicamente los linfomas invaden generalmente el epidídimo y el cordón espermatóico.⁴

Microscópicamente con tinción de H & E de todos los tumores principalmente el patrón de crecimiento intertubular sin destrucción de la arquitectura básica. El seminífero conserva los túbulos. Pocos son atróficos y pocos son completamente borrados.⁶ (**Figuras 9 a 12**)

El linfoma de testículo de tipo B tiene mayor tendencia a la bilateralidad siendo los más comunes con esta presentación.⁶

El primer paso en el tratamiento es la orquiectomía alta^{5,6} en caso de presentar un linfoma generalizado el siguiente paso es la radioterapia seguido de la quimioterapia (VAP)³ otros CHOP-(ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), el agregado de etopósido o la combinación con rituximab mejoran marcadamente la respuesta antitumoral y por lo tanto el pronóstico. El factor pronóstico más importante es el estadio.⁵

En los casos de linfomas primarios de testículo se estima una sobrevida de cinco años del 60 % en enfermedad localizada y 17 % diseminada.^{2,8}

CONCLUSIÓN

Padecimiento el cual presenta una entidad de bajo porcentaje de presentación, con respuesta adecuada a quimioterapia; sin embargo, con mal pronóstico a mediano plazo.

REFERENCIAS

1. Biljana Mihaljevic, Vojin Vukovic, Mihailo Smiljanic, *et al.* Single-Center Experience in the Treatment of Primary Testicular Lymphoma. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 239-42.
2. L. Trujillo-Ortiza, A. Camacho-Castroa, E.L. Muñoz-Ibarra. Tumor testicular bilateral, tipo linfoma no Hodgkin de células T/NK extranasal, *Rev Mex Urol* 2014; 74(4): 250-53.
3. Ryouji Tokiya, Eisaku Yoden, Kei Konishi, *et al.* Efficacy of prophylactic irradiation to the contralateral testis for patients with advanced-stage primary testicular lymphoma: an analysis of outcomes at a single institution. *Int J Hematol* 12185-017-2274-5.
4. Verger-Kuhnke AB, Beccaria ML, Seyrich T, Reuter MA. Bilateral primary testicular lymphoma of B-cell, as first manifestation of a no-Hodgkin lymphoma. Diagnostic and treatment of this infrequent tumor. *Rev. Arg. de Urol.* Vol. 71(4) 2006.
5. Imre Romics, Sándor Fekete, Miklós Bély. A Case of Bilateral Testicular Lymphoma, *Pathology Oncology Research*; 1999 Vol. 5, No 2. 152-54.
6. Matthew J. Horne, Adebowale J. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Testis, *Arch Pathol Lab Med-Vol* 135, October 2011.
7. Edith Vassallo, Richard Pullicino, Reuben Grech, *et al.* Bilateral primary testicular lymphoma. *BMJ Case Rep* 2014.
8. Andrea G. Lantz, Nicholas Power M. Malignant lymphoma of the testis: a study of 12 cases. *CUAJ.* October 2009; 394 Volume 3, Issue 5.

Recibido: diciembre 6, 2017.
Aceptado: diciembre 11, 2017.



XLII

Congreso Internacional del
Colegio Mexicano de **Urología** Nacional
"Dr. José Antonio Muñoz Reyes"

2018

17 al 21 de abril
Guadalajara, Jalisco, México
Expo Guadalajara

Colegio Mexicano de Urología Nacional, A.C.
Tel. +52 (55) 9000 - 2092 y 93
www.cmu.org.mx
colmexurologia@cmu.org.mx