



Boletín del Colegio Mexicano de Urología

CONTENIDO

EDITORIAL

A la mitad del camino5
Vicente García Pérez

ARTÍCULOS ORIGINALES

Comparación de la nefrectomía laparoscópica mano asistida
con la nefrectomía abierta en donadores renales6
*José Humberto Hernández Hernández, Imelda González Hernández,
Eduardo González Espinoza, Mario Joel Sandoval Sandoval*

Comparación de 12 contra 18 muestras en la biopsia de próstata para
el diagnóstico de cáncer de próstata: estudio prospectivo aleatorizado12
*Alejandro González-Ramírez, Bernardo Aguilar-Davidov,
Guillermo Feria-Bernal, Francisco Rodríguez-Covarrubias*

Polimorfismos genéticos de quimiocinas y receptores
de quimiocinas en carcinoma transicional de vejiga17
Luis Gabriel Vázquez-Lavista, Guadalupe Lima, Fernando Gabilondo, Luis Llorente

Utilidad de la toxina botulínica A en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria22
Pedro Ávila Herrera, Juan González Rasgado, Luis Carlos Sánchez Martínez

Experiencia inicial en adrenalectomía lumboscópica30
*Jorge Moreno Palacios, Felipe de Jesús Tabares García,
Guillermo Montoya Martínez, Eduardo Serrano Brambila*

Bloqueo androgénico completo intermitente
para el tratamiento de cáncer metastásico de próstata35
*Luis Rodríguez-Gutiérrez, Eliseo Portilla-de Buen, David García-Martínez,
Caridad Aurea Leal-Cortés, Filiberto Preciado-Preciado*

CASO CLÍNICO

Ureterocele con litiasis gigante en el adulto y revisión de la literatura mexicana44
*Rafael Francisco Velázquez Macías,
Rolando Arsenio Cardoso Medinilla, Sabás Miranda González*

Año XXV, Vol. XXV Enero-Abril 2010

ISSN 0187-4829

1

A la mitad del camino

Estimado amigos urólogos, distinguidas acompañantes, damas y caballeros:

Reciban una calurosa felicitación con nuestros mejores deseos de éxito, salud y bienestar para ustedes y sus familias en este año que inicia, durante el cual les deseamos que todas sus expectativas sean cumplidas y satisfechas a plenitud.

Sean bienvenidos todos a la hermosa ciudad de Guadalajara, "Ciudad Amable" y sede de nuestro XXXIV Congreso Nacional del Colegio Mexicano de Urología Nacional, A.C. Les deseamos de todo corazón una feliz estancia y mucho éxito en su desempeño profesional

Como podrán apreciar, el programa de nuestro Congreso contempla la realización de diferentes actividades tanto académicas como socioculturales entre las que destacan cinco cursos pre-congreso, tres cursos trans-congreso, concurso de Trabajos Libres en sus tres modalidades: Presentación oral en podium, carteles y videos, conferencias magistrales, simposios y mesas de discusión, sobre temas de cirugía laparoscópica, endourología, patología prostática, litiasis urinaria, infección por VPH, diagnóstico por imagen en urología, oncología urológica, urología pediátrica y urología ginecológica, las que serán presentadas y abordadas por profesores nacionales e internacionales de reconocido prestigio académico en el ámbito mundial y donde tendrás la oportunidad de conocer o actualizar los avances tecnológicos de vanguardia, así como la información y herramientas que permitan mejorar nuestro ejercicio profesional en beneficio de nuestros pacientes todo lo anterior complementando con diversas actividades sociales y culturales para que su estancia y la de sus acompañantes sea lo más placentera posible.

Cuando tengan esta revista ante ustedes, estaremos en pleno desarrollo de nuestro XXXIV Congreso Anual, justamente a la mitad del camino de nuestra gestión, la cual inició con la toma de protesta en el pasado Congreso en el Heroico Puerto de Veracruz el pasado mes de abril de 2009. Durante este lapso nos hemos dedicado a difundir y hacer presencia de nuestro Colegio en la mayoría de las Secciones que lo conforman, apoyando siempre las actividades académicas en sus reuniones regionales. Asimismo, y en este contexto, hemos procurado estar presentes en las reuniones mensuales de nuestra Sección Centro, constatando la calidad de las presentaciones académicas y de los trabajos presentados por nuestros médicos residentes.

El 30 de enero del presente año se llevó a cabo el XXIII Concurso Nacional de Trabajos de Investigación realizados por médicos residentes de Urología y especialidades afines, convocado por el Colegio Mexicano de Urología Nacional, A.C. Este año se concursó por el "Premio Anual Levitra-Nebido", auspiciado por la empresa Bayer-Health-Care y durante el cual se presentaron 15 trabajos de excelente calidad, resultando ganadores los siguientes:

1er. Lugar: Dr. José Humberto Hernández Hernández.

- **Tema:** Comparación de la nefrectomía laparoscópica mano asistida con la nefrectomía abierta en donadores renales.

IMSS Unidad Médica de Alta Especialidad, Departamento de Urología - Transplantes, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco.

2º. Lugar: Dr. Alejandro González Ramírez

- **Tema:** Comparación de 12 contra 18 muestras en la biopsia de próstata para el diagnóstico de cáncer de próstata: Estudio prospectivo aleatorizado.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Departamento de Urología, México D.F.

3er. Lugar: Dr. Rodrigo Mendoza Martínez

- **Tema:** Nefrolitotricia percutánea libre de nefrostomía contra convencional en casos seleccionados: Primer reporte en México.

IMSS Unidad Médica de Alta Especialidad, Departamento de Urología, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco.

El grupo de sinodales que integraron el Jurado Calificador de conformidad con la convocatoria, estuvo conformado por los profesores de los Cursos de Especialización en Urología en las diferentes sedes, así como por Socios Titulares del CMUN con Maestría en Investigación. Felicitaciones a los ganadores y mi agradecimiento a los profesores y sinodales que año tras año colaboran con esta ardua tarea.

Finalmente deseo también expresar mi más profundo agradecimiento por su colaboración y participación a todo el grupo de amigos médicos urólogos que integraron el Comité Organizador de éste Congreso; a la Oficina de Visitantes y Convenciones de Guadalajara por su apoyo incondicional, a las Autoridades locales que nos han facilitado la tarea y nos apoyarán para los desplazamientos masivos; a nuestro Consejo Consultivo de Ex presidentes por su asesoría y orientación, siempre experta y acertada; a Ustedes, compañeros y amigos urólogos y médicos residentes a quienes van dirigidas las actividades de Capacitación Continua y quienes se han dado la oportunidad de atender nuestra convocatoria y acudir a Guadalajara a nuestra XXXIV Reunión Anual; a todo el grupo de profesores nacionales y extranjeros que desinteresadamente compartirán sus conocimientos y sus experiencias con nosotros para que podamos ser cada vez mejores urólogos, así como a nuestros expositores y patrocinadores de la Industria Farmacéutica y de Equipo Médico que con su participación hacen posible la realización de nuestros Congresos.

No debo omitir expresar también mi agradecimiento a las incansables Secretarías Ejecutivas que son el motor de la oficina en la Ciudad de México, las Sras. Carmen Isabel Suárez Martínez y Evangelina Zacarías, quienes han puesto todo su empeño y disposición para que nuestro XXXIV Congreso se realice con éxito.

¡¡¡ Sean Todos bienvenidos a Guadalajara, la "Perla de Occidente" y "Ciudad Amable" !!!

Dr. Vicente García Pérez
Presidente del CMUN



Comparación de la nefrectomía laparoscópica mano asistida con la nefrectomía abierta en donadores renales

José Humberto Hernández Hernández,* Imelda González Hernández,* Eduardo González Espinoza,* Mario Joel Sandoval Sandoval*

RESUMEN

Antecedentes: Comparaciones entre la nefrectomía laparoscópica mano asistida y cirugía abierta en donantes renales señalan una eficacia equivalente y ventajas distintivas en dolor posquirúrgico, estética y recuperación. En nuestro medio existe poca experiencia con laparoscopia para procuración de riñón. Nos propusimos comparar la evolución trans y postoperatoria de los donadores renales con ambas técnicas. **Métodos:** Revisamos expedientes de 100 donadores sometidos a nefrectomía laparoscópica mano asistida y 200 a nefrectomía abierta de junio del 2007 a octubre del 2009. Recabamos información de variables anatómicas, intraoperatorias y postoperatorias. Los datos fueron analizados con t Student y U de Mann Whitney. **Resultados:** Los pacientes laparoscópicos fueron más jóvenes que los abiertos (33.1 ± 10.35 vs. 36.43 ± 9.51 años, $p = 0.006$), pero similares en anatomía renovascular. El tiempo quirúrgico (88.76 ± 40.6 vs. 100.02 ± 50.36 min, $p = 0.009$), sangrado transoperatorio (87 ± 40 vs. 176.52 ± 228.83 mL, $p < 0.001$), tiempo de isquemia (186.51 ± 50 vs. 218.39 ± 66.6 seg, $p < 0.001$), estancia postoperatoria ($35.52 + 12.05$ vs. $73.57 + 14.11$ h, $p < 0.001$), tiempo de reinicio vía oral ($4.1 + 0.6$ vs. $8.61 + 5.15$ h, $p < 0.001$) fueron menores con laparoscopia, con equivalente porcentaje de complicaciones. **Conclusiones:** La nefrectomía laparoscópica mano asistida mejora la evolución postoperatoria de los donadores renales. Es factible que en nuestro medio el acceso laparoscópico sea el de elección en corto plazo.

Palabras clave: Nefrectomía mano asistida, nefrectomía abierta, donador renal.

ABSTRACT

Background: Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy is equal effective as open nephrectomy with several advantages in terms of postsurgical pain, cosmetic results and recovery times. Laparoscopic transplant nephrectomy experience is limited in Mexico. Our aim was to compare intraoperative and postoperative outcomes with both techniques. **Methods:** Medical recordings were obtained from 100 kidney donors who underwent hand-assisted laparoscopic nephrectomy and 200 to open nephrectomy between June 2007 to October 2009. Intraoperative, postoperative and anatomical aspects were registered. The data were analyzed with t Student and U Mann Whitney test. **Results:** Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy and open nephrectomy patients were comparable for sex and renovascular anatomy. Hand-assisted laparoscopic patients were younger (33.1 ± 10.35 vs. 36.43 ± 9.51 years, $p = 0.006$). Operating time (88.76 ± 40.6 vs. 100.02 ± 50.36 min, $p = 0.009$), warm ischemia time (186.51 ± 50 vs. 218.39 ± 66.6 seg, $p < 0.001$), postoperative length of stay ($35.52 + 12.05$ vs. $73.57 + 14.11$ h, $p < 0.001$), resumption of oral intake ($4.1 + 0.6$ vs. $8.61 + 5.15$ h, $p < 0.001$) were shorter in hand assisted laparoscopic patients, with lower estimated blood loss (87 ± 40 vs. 176.52 ± 228.83 mL, $p < 0.001$). Similar complication ratio was observed. **Conclusions:** Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy improves the postoperative outcome when compared to open nephrectomy. It is possible in short term that hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy becomes the first choice for kidney donors.

Key words: Hand-assisted laparoscopic nephrectomy, open nephrectomy, live kidney donor.

INTRODUCCIÓN

En México, la lista de espera para trasplante renal es de más de 4,000 personas y el número de donaciones cadavé-

ricas es por mucho insuficiente. En el 2008 se realizaron 2,244 trasplantes renales en nuestro país. De ellos, dos terceras partes se hicieron con riñones provenientes de donadores vivos¹ en la mayoría de los casos relacionados con el

* Departamento de Urología-Trasplantes. IMSS Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara, Jalisco.

receptor.² A pesar de esto, el número de pacientes que aún continúa en espera de trasplante renal es grande.

El riñón que proviene de donante vivo ofrece múltiples ventajas con respecto al cadavérico, entre ellas: mejor supervivencia del injerto a corto, medio y largo plazo³ mayor sobrevida del receptor;⁴ mejor función inicial del injerto (90% en donadores vivos contra 75% en los trasplantes de donante cadavérico);⁵ menor incidencia de rechazo y menor necesidad de inmunosupresores;⁶ acortamiento en los tiempos en lista de espera y la posibilidad de realizar trasplantes anticipados.⁷

Sin embargo, el donador debe someterse a un procedimiento quirúrgico mayor sin algún tipo de beneficio terapéutico para su persona, arriesgando su salud durante y después del procedimiento.⁸⁻¹⁰

La técnica estándar en el donador vivo es la nefrectomía abierta (NA). El procedimiento implica riesgos y morbilidad, con periodos prolongados de recuperación y resultados cosméticos poco alentadores.

A partir del desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva y la aplicación de estas técnicas en la procuración de órganos, se logró una disminución notable en la morbilidad de la nefrectomía del donante vivo, acortando tiempos de recuperación y mejorando los resultados estéticos.^{11,12}

La primera nefrectomía asistida por laparoscopia para obtención de riñón con fines de trasplante se realizó en 1995 por Ratner en Baltimore, EUA,¹³ modificándose la técnica para hacerse mano asistida (NLMA), siendo esta última la más comúnmente usada. A pesar del escepticismo inicial, el uso de la NLMA se ha generalizado. Cerca de 97% de las nefrectomías para donación renal se hacen con este acceso, convirtiéndolo en el método de elección para obtención de riñones en el donante vivo.⁵

Los resultados de estudios multicéntricos que comparan los procedimientos laparoscópicos con su contraparte de la cirugía abierta convencional señalan una eficacia equivalente combinada con ventajas distintivas en términos de dolor posquirúrgico, aspectos estéticos, recuperación y duración de la estancia en hospital. Hechos que han contribuido a ubicar a la técnica laparoscópica en la corriente principal de la cirugía urológica.⁶ Entre las dificultades que la NLMA plantea se encuentra el incremento en los costos del equipamiento necesario; sin embargo, cuando se toman en cuenta el ahorro en los días de estancia postoperatoria y tiempos quirúrgicos se ha demostrado que es comparable con la técnica abierta.⁹

En nuestro hospital el uso de la NLMA para procuración de riñón de donador vivo relacionado data de 2007. A partir de entonces el número de pacientes sometidos a este procedimiento se ha incrementado, pero a la fecha no se ha documentado su evolución en comparación con los sometidos a NA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se plantea un estudio observacional tipo cohorte retrospectiva o histórica.¹⁴ Previa presentación del trabajo al comité de ética hospitalaria se hace una revisión de los pa-

cientes sometidos a nefrectomía para donación renal del 19 de junio de 2007 al 30 de octubre de 2009. Del listado del departamento se eligieron al azar 200 pacientes con NA y la totalidad de los pacientes sometidos a NLMA. Se localizó el expediente electrónico de cada uno de los pacientes y se recabó la información referente al tiempo quirúrgico, sangrado transoperatorio, tiempo de isquemia caliente, número de arterias venas y vasos lumbares, presencia de complicaciones, tiempo de reinicio de la vía oral y estancia postoperatoria. En caso de no localizarse la información completa en el expediente, se descartó el paciente y se suplió con otro, igualmente elegido al azar. La información se vació a una base de datos para su posterior análisis utilizando el paquete estadístico SPSS Statistics 17.0.

RESULTADOS

Se recabó información de 100 pacientes sometidos a nefrectomía laparoscópica mano asistida y 200 a nefrectomía abierta para donación renal. La cirugía laparoscópica fue realizada por uno de dos cirujanos integrantes del equipo de trasplantes mientras que en las cirugías abiertas participaron cuatro cirujanos.

En el *cuadro I* se resumen las características generales de los dos grupos. De los 300 pacientes, 162 fueron mujeres y 138 hombres, sin diferencia en la distribución dentro de los grupos. La edad promedio fue de 35.32 ± 9.91 años, siendo el grupo sometido a NLMA ligeramente más joven (33.1 ± 10.35 vs. 36.44 ± 9.51 años, $p = 0.006$). No existió diferencia en cuanto al número de arterias, venas o vasos lumbares en ambos grupos. En la totalidad de las NLMA se extrajo el riñón izquierdo, mientras que en las NA se quitó el riñón derecho en 17 casos (8.5%).

El tiempo quirúrgico, de isquemia caliente y el volumen de sangrado fueron significativamente menores en el grupo NLMA (*Cuadro II*) sin que hubiera diferencia en cuanto a la tasa de complicaciones. El tiempo al inicio de la vía oral y la duración de la estancia postoperatoria también fue significativamente menor en el grupo laparoscópico. En ninguno de los casos fue necesario convertir la NLMA a NA.

Se hizo un nuevo análisis excluyendo a los pacientes que se sometieron a nefrectomía derecha. Sin embargo, no se mostró diferencia con respecto a las tendencias del análisis inicial, siendo los tiempos quirúrgicos y de isquemia, el sangrado, tiempo al reinicio de la vía oral y la estancia postoperatoria significativamente menores en la NLMA (*Cuadro III*).

La tasa de complicaciones fue similar en ambos grupos (abierto 7% vs. 11% laparoscópica, $p = 0.27$). La lesión pleural fue la complicación más frecuente en el grupo NA ($n = 11$, tasa 5.5%) mientras que en la laparoscópica no se identificó un patrón. En el *cuadro IV* se enumeran cada una de ellas y la frecuencia de presentación en cada grupo. En dos casos del grupo de NA fue necesaria la transfusión.

El tiempo quirúrgico, de isquemia caliente y el volumen de sangrado son significativamente mayores en los dona-

Cuadro I. Características generales del grupo de pacientes sometidos a nefrectomía laparoscópica mano asistida y los sometidos a nefrectomía abierta.

	Grupo Nefrectomía Laparoscópica Mano Asistida (n = 100) Media ± DE	Grupo Nefrectomía Abierta (n = 200) Media ± DE	p
Edad (años)	33.1 ± 10.35	36.43 ± 9.51	0.006*
Nb. Arterias renales	1.25 ± 0.52	1.28 ± 0.6	0.573*
Nb. Venas renales	1.13 ± 0.34	1.16 ± 0.37	0.565*
Nb. Vasos lumbares	0.22 ± 0.46	0.17 ± 0.5	0.405*
Sexo masculino ^a	44 (44%)	94 (47%)	0.624**

^a Porcentaje de pacientes del sexo masculino n (%). * Nivel de significancia p < 0.05 con prueba t Student. ** Nivel de significancia p < 0.05 con prueba U de Mann Whitney.

Cuadro II. Comparación de la evolución trans y postoperatoria en ambos grupos.

	Nefrectomía Laparoscópica Mano Asistida (n = 100) Media + DE	Nefrectomía Abierta (n = 200) Media + DE	p
Tiempo quirúrgico (min)	88.76 ± 40.6	100.11 ± 30.87	0.006*
Tiempo de isquemia (seg)	186.51 ± 50	221.91 ± 69.4	<0.001*
Sangrado (mL)	87 ± 40	177.79 ± 221.23	<0.001*
Estancia Postoperatoria (h)	35.52 ± 12.05	74.41 ± 13.42	<0.001*
Tiempo de restitución VO (hrs)	4.1 ± 0.6	8.62 ± 4.94	<0.001*
Presencia de complicaciones ^a	7 (7%)	22 (11%)	0.27**

^a Valores expresados como n (%). * Nivel de significancia estadística p < 0.05 con prueba t de Student. ** Nivel de significancia estadística p < 0.05 con Prueba U de Mann Whitney.

Cuadro III. Comparación de la evolución trans y postoperatoria en ambos grupos, excluyendo las nefrectomías derechas.

	Nefrectomía Laparoscópica Mano Asistida (n = 100) Media + DE	Nefrectomía Abierta (n = 183) Media + DE	P
Tiempo quirúrgico (min)	88.76 ± 40.6	100.02 ± 50.36	0.009*
Tiempo de isquemia (seg)	186.51 ± 50	218.39 ± 66.66	<0.001*
Sangrado (mL)	87 ± 40	176.52 ± 228.83	<0.001*
Estancia Postoperatoria (h)	35.52 ± 12.05	73.57 ± 14.11	<0.001*
Tiempo de restitución VO (h)	4.1 ± 0.6	8.61 ± 5.15	<0.001*
Presencia de Complicaciones ^a	7 (7%)	19 (10.4%)	0.387**

^a Valores expresados como n (%). * Nivel de significancia estadística p < 0.05 con prueba t de Student. ** Nivel de significancia estadística p < 0.05 con Prueba U de Mann Whitney.

dores con dos o tres arterias renales, en comparación a los que tiene un solo vaso en grupo sometido a NA. En los pacientes con NLMA los tiempos también son significativamente

mayores, aunque el sangrado no se modifica. Sin embargo, los tiempos quirúrgicos siguen siendo menores en el grupo NLMA (*Cuadro V*).

Cuadro IV. Diferencias en las variables de respuesta con relación al número de arterias del riñón.

		Laparoscópica Mano Asistida	Abierta	P
Arteria única	Tiempo quirúrgico (min)	87.62 ± 39.95	97.69 + 30.90	0.34
	Tiempo de Isquemia (seg)	179.51 ± 48.13	210.38 + 62.71	<0.001
	Sangrado (mL)	88.61 ± 41.68	148.58 + 62	<0.001
Dos o más arterias	Tiempo quirúrgico (min)	93.05 ± 44.01	109.57 + 29.84	0.078
	Tiempo de Isquemia (seg)	212.86 + 49.21	262 + 76.32	0.009
	Sangrado (mL)	80.95 + 33.45	276.77 + 440.37	0.047

Valores expresados como media ± DE. Nivel de significancia estadística $p < 0.05$ con prueba t de Student.

Cuadro V. Complicaciones asociadas a la nefrectomía laparoscópica mano asistida y abierta.

Nefrectomía Laparoscópica Mano Asistida	
Menores	
Lesión pleural (I)	1
Enfisema subcutáneo (I)	2
Ileo paralítico (I)	2
Dolor abdominal (I)	1
Hematoma subcapsular (I)	1
Seroma de herida quirúrgica (I)	1
TOTAL	8 (8%)
Mayores	
Embolismo gaseoso (IV)	1 (1%)
Nefrectomía Abierta	
Menores	
Lesión pleural (I)	11
Íleo paralítico (I)	1
Dolor abdominal (I)	3
Hematoma subcapsular (I)	2
Trombosis venosa profunda (II)	2
Lesión vascular	1
Lesión térmica de asas intestinales (II)	1
TOTAL	21 (10.5%)
Mayores	
Lesión vascular (IIIb)	1 (0.05%)

Los números romanos corresponden a la clasificación Clavien-Dindo de complicaciones postoperatorias.²²

Para establecer la influencia de la curva de aprendizaje sobre la evolución transoperatoria, se dividió el grupo de NLMA en dos:

1. Las primeras 30 en orden cronológico.
2. Las 70 restantes (*Cuadro VI y Figura 1*).

El tiempo quirúrgico disminuyó de manera significativa (120.13 ± 51.54 vs. 75.31 ± 25.38 min, $p < 0.001$) sin que el sangrado o el tiempo de isquemia caliente se modificaran.

DISCUSIÓN

La inclusión de técnicas mínimamente invasivas ofrece la posibilidad de una rápida recuperación, siendo esto primordial para el retorno a las actividades habituales de los pacientes, más aún si pertenecen a la población económicamente activa. Nuestros pacientes en promedio son de siete a diez años más jóvenes que los que se describen en otros estudios,^{15,16} por lo tanto, el beneficio potencial sería mayor.

Nuestros resultados confirman observaciones previas respecto a que el número de vaso no influye en la elección de la técnica.¹⁶ A pesar de que el tiempo quirúrgico y el tiempo de isquemia son mayores en los pacientes con múltiples vasos, éstos siguen siendo menores en los pacientes sometidos a NLMA. Por otro lado, el número de vasos parece no tener repercusión sobre el sangrado en los pacientes laparoscópicos, mientras que en la nefrectomía abierta sí lo incrementa. Esto pudiera estar en relación con el grado de exposición de los vasos del hilio renal que se logra durante la NLMA, facilitando el clipaje de los vasos, aun cuando éstos sean múltiples.

La nefrectomía derecha representa un incremento en la dificultad técnica del procedimiento.¹⁷ Sin embargo, al excluir estos pacientes, no cambia la tendencia de mejores tiempos

Cuadro VI. Comparación de variables intraoperatorias durante la curva de aprendizaje y las nefrectomías posteriores.

	Primeros 30 casos Media + DE	Últimos 70 casos Media + DE	P
Tiempo Quirúrgico (min)	120.13 + 51.54	75.31 + 25.38	<0.001
Tiempo de Isquemia (min)	187 + 51.47	186.3 + 49.75	0.949
Sangrado (ml)	94.33 + 49.8	83.86 + 35.02	0.233

Nivel de significancia con $p < 0.05$ con prueba t de Student.

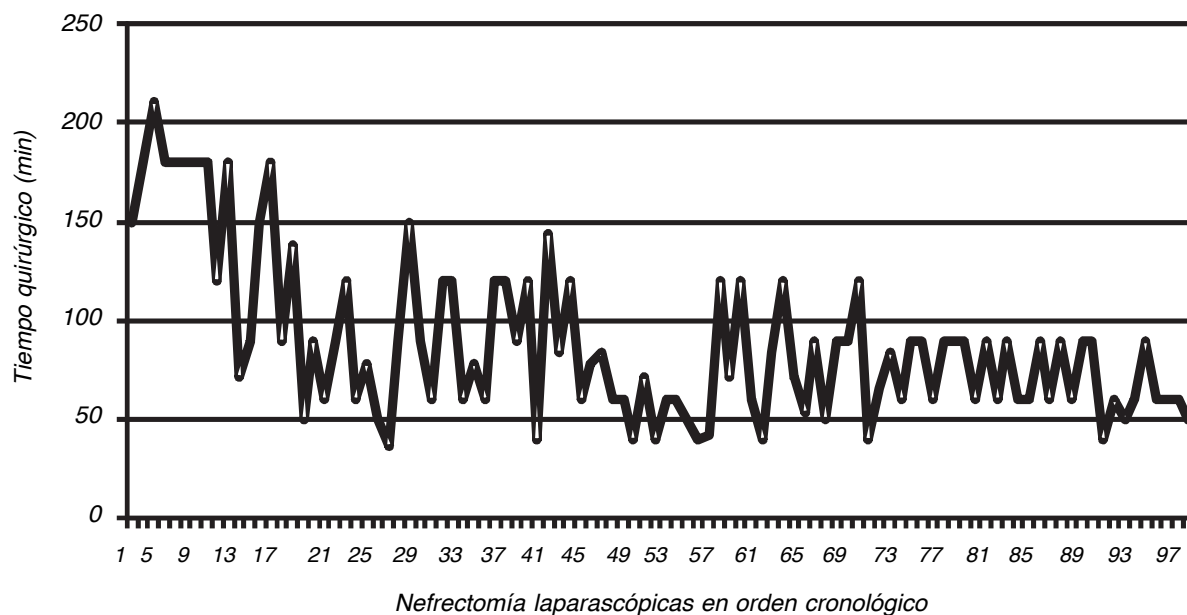


Figura 1. Tiempo quirúrgico de la nefrectomía laparoscópica mano asistida.

quirúrgicos en los pacientes laparoscópicos. Cabe señalar que en nuestro grupo de pacientes no se incluyó nefrectomías laparoscópicas derechas debido a la falta insumos laparoscópicos específicos para la técnica sobre el riñón derecho.

Tal como ha sido descrito en la literatura, la estancia postoperatoria y el tiempo de reinicio de la vía oral se acortan de manera importante en los pacientes sometidos a NLMA.¹⁸ El servicio de salud ahorró el costo de un día y medio de hospitalización en promedio; lo que lo que pudiera compensar los insumos.^{19,20}

Como ya se ha mencionado, la morbilidad no se incrementa en el grupo NLMA, con proporciones de complicaciones similares. No hubo necesidad de conversión a cirugía abierta aun cuando se ha reportado hasta 6.8% en estudios previos.²¹

Nuestra tasa de complicaciones en cirugía laparoscópica fue menor que la reportada por Mjøen y cols.,¹⁵ quienes observaron 2.9% de complicaciones mayores²² y 18% de complicaciones menores. Atribuimos la diferencia a que en nuestro servicio la cirugía fue realizada casi en todos los casos por un mismo cirujano, lo que acorta la curva de aprendizaje y disminuye la posibilidad de complicaciones.

El efecto de la curva de aprendizaje sobre los tiempos quirúrgicos ha sido descrito extensamente en la literatura, donde se considera que después de 30 casos se ha superado la curva.⁵ Pudimos observar claramente en nuestros pacientes cómo los tiempos quirúrgicos se acortaron sustancialmente, haciendo que la NLMA fuera equiparable e incluso mejor que el abierto.

CONCLUSIÓN

En comparación con la nefrectomía abierta, la nefrectomía laparoscópica mano asistida mejora la evolución trans

y postoperatoria de los donadores. El implemento de técnicas mínimamente invasivas podrían tener un efecto positivo sobre el número de donaciones, así como la potencial disminución en los costos de hospitalización; haciendo probable que en nuestro medio, el acceso laparoscópico sea el de elección en el corto plazo.

ABREVIATURAS

NA: Nefrectomía abierta

NLMA: Nefrectomía laparoscópica mano asistida

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Nacional de Trasplantes de la Secretaría de Salud, trasplantes en México. http://www.cenatra.gob.mx/cnt/Grafica_nal.php?s_ano=2008
2. Registro Nacional de Trasplantes. Centro Estatal de Trasplantes del Estado de México (CETRAEM) <http://saludedomex.gob.mx/cetraem/doc/TEMA%20DEL%20MES.pdf>
3. U.S. Department of Health & Human Services. OPTN/SRTR Data as of May 1, 2008. http://www.ustransplant.org/annual_Reports/current/113_surv-new_dh.htm
4. Kercher K, Dahl D, Harland R, Blute R, Gallagher K, Litwin D. Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy minimizes warm ischemia. *J Urology* 2001; 58(2): 152-5.
5. Castillón I, Gutiérrez R, Lacy A, Alcover J. Nefrectomía laparoscópica del donante vivo de riñón. *Butlletí Trasplantament* 2002; 1: 7-10.
6. Rudich S, Marchovich R, Magee J, Punch J, Campbell D, Merion R, Konnak J, Wolf J. Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy: comparable donor/recipient outcomes, costs and decreased convalescence as

- compared to open donor nephrectomy. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2): 1106-7.
7. Donnelly P, Oman P, Henderson R, Opelz G. Living donor kidney transplantation in predialysis patients: experience of marginal donors in Europe and the United States. *Transplant Proc* 1987; 19: 1557-8.
 8. Williams S, Oler J, Jorkasky D. Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 1986; 105(1): 1-8.
 9. Boudville N, Prasad R, Knoll G, Muirhead N, Thiessen H, Math M, Yang R, Rosas P, Housawi A, Garg X. Meta-analysis Risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006; 145(3): 185-96.
 10. Elizabeth S, Winston J, Murphy B. Medical Risks in Living Kidney Donors: Absence of Proof Is Not Proof of Absence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 885-95.
 11. Chiong E, Yip S, Cheng WS, Vathsala A, Li M. Hand-assisted Laparoscopic Living Donor Nephrectomy. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 294-7.
 12. Li J, Wang G, Zhu T, Sun L, Xu M, Rong R. Hand-assisted laparoscopic donor nephrectomy: a comparative study with conventional open donor nephrectomy in a single Chinese center. *Transplant Proc* 2008; 40(10): 3362-4.
 13. Ratner L, Ciseck L, Moore R, Cigarroa F, Kaufman H, Kavoussi L. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation* 1995; 60: 1047.
 14. Lazcano PE, Fernández E, Salazar ME, Hernández AM. Estudios de cohorte, metodología, sesgos y aplicación. *Salud Publica de México* 2000; 42(3): 203-41.
 15. Mjøen G, Øyen O, Holdaas H, Midtvedt K, Dag P. Morbidity and Mortality in 1022 Consecutive Living Donor Nephrectomies: Benefits of a Living Donor Registry. *Transplantation* 2009; 88: 1273-9.
 16. Raftopoulos Y, Nghiem D, Gignac M, Young C, Fowler D, Bergamaschi R: The impact of introducing laparoscopic donor nephrectomy to an established renal transplant program. *Surg Endosc* 2004; 18: 1519-23.
 17. Mandal A, Cohen C, Montgomery R, et al. Should the indications for laparoscopic live donor nephrectomy of the right kidney be the same as for the open procedure? Anomalous left renal vasculature is not a contraindication to laparoscopic left donor nephrectomy. *Transplantation* 2001; 71: 660.
 18. El-Galley R, Hood N, Young CJ, Deierhoi M, Urban DA. Donor nephrectomy: a comparison of techniques and results of open, hand assisted and full laparoscopic nephrectomy. *J Urol* 2004; 171(1): 40-3.
 19. Berney T, Malaise J, Mourad M, Morel P, Squifflet JP. Laparoscopic and open live donor nephrectomy: a cost-benefit study. *Transpl Int* 2000; 13: 35-40.
 20. Ortega TM, Ortega F. Diversos aspectos del análisis de costes en el trasplante renal. *Revista de Nefrología* 2005; 25(3): 213-16.
 21. Percegon L, Meyer F, Machado C, Bignelli A, Riella M, Santos L. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy in living donors. *Transplantation proceedings* 2006; 38(6): 1870-1.
 22. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13.



Comparación de 12 contra 18 muestras en la biopsia de próstata para el diagnóstico de cáncer de próstata: estudio prospectivo aleatorizado

Alejandro González-Ramírez,* Bernardo Aguilar-Davidov,* Guillermo Feria-Bernal,* Francisco Rodríguez-Covarrubias*

RESUMEN

Antecedentes: La biopsia de próstata continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de cáncer prostático. Algunos estudios mostraron que el incrementar el número de muestras aumenta la capacidad de detección. **Métodos:** Se realizó biopsia prostática por ultrasonido transrectal en 108 pacientes consecutivos y aleatorizados en dos grupos. Grupo 1 de 12 muestras con 54 pacientes y 54 en el Grupo 2 de 18 muestras. Analizamos la capacidad de detección de cáncer prostático en cada grupo y su relación con el volumen prostático y antígeno prostático específico. **Resultados:** Identificamos 14 pacientes con cáncer de próstata en el Grupo 1 y 25 en el Grupo 2 (25.9% vs. 46.2% $p = 0.02$). En correlación con el volumen prostático = 40cc, la capacidad de detección fue de 19.4% en el Grupo 1 y 41.6% en el Grupo 2 ($p = 0.04$). En relación con el antígeno prostático específico = 10 ng/mL, se detectó cáncer en 15.3% del Grupo 1 y 38.8% en el Grupo 2 ($p = 0.03$). En el Grupo 2 8% se detectó cáncer por medio de las muestras adicionales. **Conclusiones:** El realizar un mapeo más extenso en próstatas con un volumen = 40cc y en pacientes con antígeno prostático específico = 10 ng/mL incrementa significativamente la capacidad de detección.

Palabras clave: Biopsia de próstata, cáncer de próstata, ultrasonido transrectal, volumen prostático y antígeno prostático específico.

ABSTRACT

Background: Prostate biopsy remains the gold standard for diagnosis of prostate cancer. Some studies have shown that increasing the number of samples increases detection capability. **Methods:** Transrectal ultrasound prostate biopsy was realized in 108 consecutive patients and randomized into two groups. Group 1 of 12 samples with 54 patients and 54 in Group 2 of 18 samples. We analyzed prostate cancer detection capability in each group, and their relationship with the prostate volume and prostate specific antigen. **Results:** We identified 14 patients with prostate cancer in Group 1 and 25 in Group 2 (25.9% vs. 46.2% $p = 0.02$). In correlation with the prostate volume = 40cc, detection capability was 19.4% in Group 1 and 41.6% in Group 2 ($p = 0.04$). In relation to the prostate specific antigen = 10 ng/mL, we detected cancer in 15.3% in Group 1 and 38.8% in Group 2 ($p = 0.03$). In Group 2 we found cancer in the 8% by means of additional samples. **Conclusions:** Making a more extensive mapping significantly increases the detection capability in patients with a prostate volume = 40cc and with a prostate specific antigen = 10 ng/mL.

Key words: Prostate biopsy, prostate cancer, transrectal ultrasound, prostate volume and prostate specific antigen.

ANTECEDENTES

Desde el uso extendido del APE y la biopsia de próstata por USGTR introducida por Hodge y cols., en los ochenta, ha permitido la detección y tratamiento oportuno del cáncer de próstata. Por muchos años se utilizó el esquema de sextante (seis muestras), que posteriormente se identificó que

infraestimaba la detección de cáncer en 10 a 30% y que se requería de un muestreo adicional de la zona lateral periférica.^{1,2}

El número de muestras óptimas para la biopsia de próstata inicial es aún controversial. En los últimos años se han realizado estudios con el objetivo de establecer un número estándar de muestras, pero algunos de ellos no han sido

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Departamento de Urología, México D.F.,

prospectivos, han incluido pacientes con biopsias previas y pocos han sido aleatorizados.³ Otros estudios han incrementado el número de muestras incluyendo la zona transicional en la biopsia inicial. En la actualidad un número importante de centros realizan la técnica de sextante extendida (seis muestras de la zona media periférica + seis muestras de la zona lateral periférica). A pesar de estas modificaciones en la técnica el índice de falsos negativos es aún sustancial.⁴

Asimismo, otro punto importante a estudiar en la biopsia de próstata es la correlación con la edad, APE y VP. La importancia en la correlación del volumen tumoral con la supervivencia cáncer específica, así como la desventaja en el escrutinio del APE en pacientes de edad avanzada para la detección de cáncer indolente, motivaron al diseño del nomograma de Viena para establecer el número óptimo de muestras basado en el VP y la edad.^{5,6}

El obtener pocas muestras en la biopsia de próstata puede provocar que no se diagnostiquen cánceres clínicamente significativos. Creemos que la baja localización del cáncer en la zona transicional y la mayor frecuencia de neoplasias originadas en la zona periférica nos obligan a incorporar este mayor número de biopsias hacia esta última y dejar el análisis de la zona de transición en caso de requerirse biopsias subsecuentes.

El objetivo del presente estudio es establecer el número de muestras óptimas en la primera serie de biopsia de próstata agregando muestras adicionales de la zona periférica al esquema estándar de sextante extendida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con previa autorización del comité institucional de investigación biomédica en humanos de nuestra institución, de octubre 2007 a enero 2009 se llevó a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado, que incluyó 108 pacientes con APE entre 4-20 ng/mL y/o tacto rectal sospechoso, para realizar primera serie de biopsia de próstata guiada por USGTR. Los criterios de exclusión fueron contar con diagnóstico previo de cáncer de próstata, biopsia de próstata previa, APE > 20 ng/mL, estadio clínico T3 o T4, uso de inhibidor de cinco fosfodiesterasa (finasteride y/o dutasteride), uso de bloqueadores hormonales androgénicos y comorbilidades que contraindicaran el procedimiento. Fueron aleatorizados en dos grupos: Grupo 1 con 54 pacientes en quienes se tomaron 12 muestras de la zona periférica y Grupo 2 de 18 muestras de la misma zona con 54 pacientes. En todos los pacientes se explicó detalladamente el procedimiento y las complicaciones potenciales de éste. Se indicó suspender el uso de anticoagulantes previo al procedimiento con instrucciones de la clínica de anticoagulación de nuestro instituto según el caso. Se indicó el realizar un enema 12 y tres horas previas al procedimiento y se utilizó una dosis profiláctica intravenosa de piperacilina/tazobactam 4/0.5 g. Todos los procedimientos se realizaron por residentes del Servicio de Urología. En todos los pacientes se utilizó sedación superficial intravenosa con fentanilo y midazolam, al igual que anestesia local intrarrectal con 5 mL de gel lubricante y 5 mL de lidocaína al 10%. Se realizó tacto rectal previo a la introduc-

ción del USGTR, y se tomaron mediciones volumétricas de la próstata utilizando en dos planos la fórmula de elipsoide. Utilizamos una aguja de 18-G y una pistola de biopsia para la toma de muestras prostáticas. Se inició el esquema de sextante extendido por el lóbulo derecho de la glándula prostática. En el caso de 18 muestras al término de las seis de cada lóbulo se agregaron tres extras (*Figura 1*). Cada muestra tomada se incluyó en un tubo colector por separado y etiquetado de manera individual para identificar detalladamente el sitio al que correspondía del mapeo realizado, para después ser analizado de igual manera por el patólogo.

Analizamos la capacidad de detección del CaP en cada grupo y su relación con el VP, APE, y densidad del APE. Además se analizó la presencia de cáncer en las muestras adicionales y la prevalencia de cáncer indolente o clínicamente insignificante en cada grupo. Las características demográficas se muestran en el *cuadro 1*. Asimismo, se evaluó la frecuencia de complicaciones en ambos grupos con evaluación visual análoga del dolor en el momento del estudio y cuestionario de complicaciones obtenido siete días después del procedimiento. La comparación de los resultados se realizó mediante las pruebas de T de Student y Ji cuadrada para promedios y proporciones, respectivamente. Se consideró una $p < 0.05$ como significativa.

RESULTADOS

El 35.7% de la población analizada presentó adenocarcinoma de próstata. En 14 pacientes del Grupo 1 y 25 del Grupo 2 fueron diagnosticados con CaP (25.9% vs. 46.2% $p = 0.02$). En aquellos con un volumen prostático = 40 cc, se detectó en 19.4% del Grupo 1 y 41.6% en el Grupo 2 ($p = 0.04$) (*Cuadro 2*). Sin embargo, en aquellos con un volumen prostático < 40 cc, no hubo diferencia estadísticamente significativa, ya que la detección fue de 38.8% en el Grupo 1 y 55.5% en el Grupo 2 ($p = 0.31$). Al evaluar sólo a los pacientes con APE = 10 ng/mL, la detección en el Grupo 1 fue de 15.3% y de 38.8% en el Grupo 2 ($p = 0.02$) (*Cuadro III*). Sin

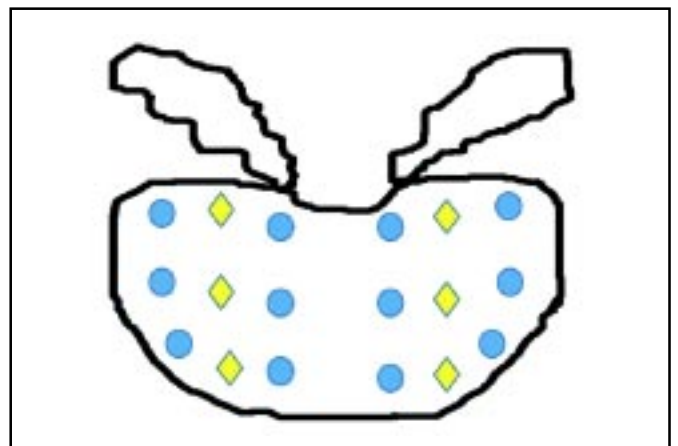


Figura 1. Muestras del esquema estándar de sextante extendida. Muestras adicionales para el mapeo de 18 muestras.

Cuadro I. Características demográficas de los 108 pacientes llevados a biopsia de próstata.

	Todos	12 fragmentos	18 fragmentos	Valor P
No. pacientes	108	54	54	
Edad (años)				
Promedio	65 ± 7.2	65.59 ± 7.74	64.4 ± 6.78	0.39
Rango	41-80	41-80	50-75	
APE (ng/mL)				
Promedio	8.47 ± 3.68	8.77 ± 4.06	8.48 ± 3.77	0.99
Rango	0.86-18.4	3.23-18.4	0.86-18	
Dens. APE (ng/mL/mL)				
Promedio	0.19 ± 0.13	0.19 ± 0.11	0.19 ± 0.15	0.93
Rango	0.02-0.66	0.03-0.50	0.02-0.66	
Vol. Prostático (cc)				
Promedio	55.18 ± 30.2	53.58 ± 31.98	56.52 ± 28.33	0.58
Rango	16-219	16-219	19-147	
Tacto Rectal				
Normal	89	44	45	0.80
Anormal	19	10	9	

Cuadro II. Características de 72 pacientes con volumen prostático > 40 cc.

	12 fragmentos (n = 36)	18 fragmentos (n = 36)	Valor de P
% Detección	7 (19.4%)	15 (41.6%)	0.04
Gleason BxP			
= 6	5 (71.4%)	11 (78.5%)	0.99
7	1 (14.3%)	2 (14.2%)	
= 8	1 (14.3%)	2 (14.2%)	
% fragmentos positivos (media)	21.4	14.8	0.29
Cáncer insignificante*	2 (28.5%)	6 (40%)	0.60

*Criterios de Epstein

Cuadro III. Características de 75 pacientes con APE inicial = 10 ng/mL

	12 fragmentos (n=39)	18 fragmentos (n=36)	Valor de P
% Detección	6 (15.3%)	14 (38.8%)	0.02
Gleason BxP			
= 6	4 (66.6%)	10 (71.4%)	0.19
7	0 (0%)	3 (21.4%)	
= 8	2 (33.3%)	1 (7.1%)	
% fragmentos positivos (media)	12.5	22.6	0.33
Cáncer insignificante*	3 (50.0%)	8 (57.1%)	0.76

*Criterios de Epstein

embargo, en los pacientes con APE > 10 ng/mL no hubo diferencia estadística, ya que se detectó 53% en el Grupo 1 y 61% en el Grupo 2 ($p = 0.54$). No hubo diferencia respecto a la densidad del APE entre los pacientes con o sin cáncer de próstata (0.22 ng/mL/mL vs. 0.18 ng/mL/mL $p = 0.20$). Al analizar el mapeo utilizado para la toma de 18 muestras encontramos que en dos pacientes (8%) de los diagnosticados con CaP en el Grupo 2, la detección se realizó por

medio de las muestras adicionales. No hubo diferencia estadística en la frecuencia con la que se diagnosticó cáncer indolente (21.4% en el Grupo 1 vs. 32% en el Grupo 2, $p = 0.48$). En tres (12%) pacientes del Grupo 2 hubieran sido catalogados como cáncer indolente tomando en cuenta los 12 fragmentos del esquema tradicional; sin embargo, al tener fragmentos adicionales positivos, fueron excluidos de esa categoría. Asimismo, no hubo diferencia en la escala

visual análoga de dolor entre las dos técnicas, así como en las complicaciones después del procedimiento (fiebre, hematuria, hematoquezia, hematoespermia y dolor).

DISCUSIÓN

La detección de CaP en biopsias repetidas varía de 10 a 27%,⁷ por lo que hasta uno de cada cinco pacientes no son detectados de manera inicial. Esto puede atribuirse a distintos factores como son la edad, el nivel del APE y el VP. Consecuente a esta situación es conveniente reevaluar la técnica en la toma de biopsia inicial con el objetivo de incrementar la capacidad de detección y disminuir la necesidad de procedimientos subsecuentes.

Es ya establecido por la mayoría de los estudios realizados sobre la técnica de biopsia de próstata que el agregar toma de muestras en la zona lateral periférica al esquema sextante incrementó la capacidad de detección del CaP, pero que el agregar muestras de la zona central o transicional no ha demostrado un incremento significativo en la detección.⁸ Otros estudios como el realizado por Guichard y cols., el cual mostró un incremento en general de 7.2%, siendo mayor en pacientes con próstatas menores de 35 cc, y concluyó que el adicionar la zona transicional al esquema de biopsia inicial incrementa la detección de CaP en pacientes con tacto rectal normal y APE = 20 ng/mL, esto probablemente explicado por una mayor posibilidad de tener tumores de volumen pequeño que por un esquema de 12 muestras pueden escaparse en el muestreo.⁴ Pero conociendo que 85% del CaP se encuentra en la zona periférica y basados en la mayoría de los estudios previos, decidimos que las muestras agregadas al esquema diseñado por nosotros debían de concentrarse en esta zona de la glándula.⁹ El incrementar el número de muestras a 18, mejoró la capacidad de detección en 20.3% y hasta 8% de los pacientes bajo este esquema de 18 muestras fueron diagnosticados con base en las muestras adicionales, lo que implica que no hubieran sido detectados con el esquema estándar de 12 fragmentos.

El nomograma de Viena establece un modelo para el número de muestras óptimas basado en la correlación que existe entre el volumen tumoral, edad y el VP para la detección del CaP por medio de la biopsia de próstata, por lo que recomiendan un mayor número de muestras en pacientes jóvenes y en pacientes con glándula de gran volumen.⁵ Asimismo, Vashi y cols. reportaron que el volumen tumoral se espera que se incremente conforme a la edad o al paso del tiempo, sugiriendo que en pacientes jóvenes con una mayor expectativa de vida se requieren mayor número de muestras debido a la presencia de volúmenes tumorales más pequeños.¹⁰ Nuestros resultados encontrados en la detección del CaP en relación con el volumen = 40 cc con una detección de 19.4% con la toma de 12 muestras y 41.6% con la toma de 18 muestras ($p = 0.04$), al igual que en relación con el APE = 10 ng/mL con una detección de 15.3% con 12 muestras y de 38.8% con 18 muestras ($p = 0.02$), sugieren que en pacientes con dichas características clínicas se debe de realizar un mapeo más extenso en la toma

de biopsia de próstata. Esto probablemente relacionado a que los niveles del APE dependen del volumen tumoral en la glándula prostática y que en próstatas mayores de 40 cc se pueden escapar con mayor facilidad los tumores de volumen pequeño.

Un aspecto importante en lo previamente mencionado sobre la capacidad de detección con tumores de volumen pequeño, es la presencia de cáncer indolente o clínicamente insignificante. En nuestros resultados no hubo diferencia estadísticamente significativa en la presencia de cáncer indolente entre el grupo de 12 muestras con el de 18 muestras, pero una observación interesante es que en un 12% de los pacientes con 18 muestras hubieran sido catalogados con CaP clínicamente insignificante bajo el esquema de 12 muestras, pero que al analizar las muestras adicionales salieron de dicha clasificación. Un punto importante en el análisis futuro es el correlacionar estas características patológicas de la biopsia de próstata con la pieza quirúrgica en aquellos pacientes quienes se les realizó una prostatectomía radical. El estudio realizado por Ravery et al no encontraron un incremento en el diagnóstico de cáncer indolente al aumentar el número de muestras, pero sugieren precaución en un mapeo extenso en pacientes mayores de 75 años de edad y con APE bajo [11]. Creemos que el incremento en el número de muestras no ha tenido un impacto importante en la detección de cáncer indolente, pero sugerimos que el realizar un mapeo extenso o mayor al esquema estándar de 12 muestras se deba realizar en pacientes con VP = 40 cc, con APE = 10 ng/mL y en pacientes que estén en condiciones clínicas para recibir un tratamiento con intento curativo.

En nuestra serie analizada no encontramos un mayor número de complicaciones o molestias durante el procedimiento entre ambos grupos, por lo que el incrementar el número de muestras es bien tolerado y seguro. Asimismo, revisiones de otros análisis no han probado de manera objetiva que exista una mayor incidencia de complicaciones al incrementar el número de muestras.¹²

Aunque el número de pacientes en nuestro estudio pareciera limitado se realizó con previo cálculo de tamaño de muestra. Asimismo, el carácter prospectivo y la aleatorización de éste, permitió el análisis de una población homogénea, y con resultados objetivos.

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia encontramos que en próstatas con un volumen = 40cc y en pacientes con un APE = 10 ng/mL el realizar un mapeo más extenso incrementa significativamente la capacidad de detección. El incrementar el número de muestras en la biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal, aumenta la capacidad de detección para el cáncer de próstata sin un incremento en la detección de cáncer clínicamente insignificante. La mayoría de los estudios analizados son de carácter retrospectivo o prospectivo sin aleatorización, por lo que en análisis futuros con otros estudios prospectivos y aleatorizados podemos tener una idea más objetiva, precisa y estandarizada sobre la téc-

nica en la biopsia de próstata y el número de muestras óptimas para la misma, con posibilidad de que el esquema de 12 muestras deje de ser el estándar en esta prueba diagnóstica.

ABREVIATURAS

APE: Antígeno prostático específico

CaP: Cáncer de próstata

USGTR: Ultrasonido transrectal

VP: Volumen prostático

BIBLIOGRAFÍA

1. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003; 169: 125.
2. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Importance of posterolateral needle biopsies in the detection of prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 1112.
3. Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol Clin N Am* 2003; 30: 253.
4. Guichard G, Larré S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007; 52: 430.
5. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnosotou T, Seitz Ch, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol* 2005; 174: 1256.
6. Kibel AS. Optimizing Prostate Biopsy Techniques. *J Urol* 2007; 177: 1976.
7. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman C. Optimal predictors of prostate cancer on repeat biopsy: a prospective study in 1051 men. *J Urol* 2000; 163: 1144.
8. Bostwick D, Meiers I. Prostate biopsy and optimization of cancer yield. *Eur Urol* 2006; 49: 415.
9. Scattoni V. Systematic prostate biopsies are more often becoming saturation biopsies. *Eur Urol* 2006; 50: 202.
10. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol* 1998; 159: 920.
11. Ravery V, Dominique S, Panhard X, Toublanc M, Boccon L, Boccon L. The 20 core prostate biopsy protocol-a new gold standard? *J Urol* 2008; 179: 504.
12. De la Taille A. The motion: at least 18 cores are necessary to make a prostatic biopsy useful. *Eur Urol* 2008; 53: 659.



Polimorfismos genéticos de quimiocinas y receptores de quimiocinas en carcinoma transicional de vejiga

Luis Gabriel Vázquez-Lavista,* Guadalupe Lima,** Fernando Gabilondo,*** Luis Llorente**

RESUMEN

Objetivo: Investigar el papel de los polimorfismos genéticos de las quimiocinas MCP-1-2518, SDF-1-G801A y de los de receptores CCR5- Δ 32, CCR5-9029 y CCR2-641 como factores de susceptibilidad genética para carcinoma transicional de vejiga y como factor pronóstico a inmunoterapia intravesical con BCG. **Material y métodos:** Se estudiaron 47 pacientes consecutivos con diagnóstico de carcinoma de células transicionales de vejiga (CCT) no invasor a músculo y 126 individuos sanos como controles. Se utilizó el método de PCR-RFLP para amplificar los siguientes polimorfismos genéticos: MCP-1-2518, SDF-1-G801A, CCR5- Δ 32, CCR5-9029 y CCR2-641. Los pacientes se dividieron en riesgo bajo, intermedio y alto para recurrencia o progresión y se trataron con vigilancia o inmunoterapia con BCG según indicado. **Resultados:** Los polimorfismos de SDF-1-G801A, CCR5- Δ 32, CCR5-9029 y CCR2-641 no se asociaron a susceptibilidad genética para desarrollar CCT. La distribución de los genotipos AA, AG y GG de MCP-1-2518 tuvo diferencia significativa al compararse los pacientes con CCT y los controles ($p = 0.006$). Hubo una disminución significativa de la frecuencia de los alelos mutantes G ($p = 0.021$, RM = 1.752; C 95%IC 1.088-2.828) y en el genotipo GG ($p = 0.001$, RM = 6.097 95%CI 1.885-19.570) en los pacientes con CCT al compararlo con los controles. Encontramos que los pacientes que respondieron a BCG fueron los únicos que mostraron genotipo GG. Uno de los factores limitantes de este estudio es la pequeña muestra de pacientes. Los resultados son prometedores y se requieren estudios con un mayor número de pacientes. **Conclusiones:** Este estudio muestra que el polimorfismo de MCP-1 puede ser factor de susceptibilidad genética para desarrollar CCT. En cuanto a la inmunoterapia con BCG, el genotipo GG de MCP-1-2518 puede ser un biomarcador de buena respuesta.

Palabras clave: carcinoma transicional de vejiga, quimiocinas, biomarcador.

ABSTRACT

Objective: To investigate the role of genetic polymorphisms of the chemokines MCP-1-2518, SDF-1-G801A and the receptors CCR5- Δ 32, CCR5 and CCR2-9029-641 as genetic susceptibility factors for bladder transitional cell carcinoma and as a prognostic factor for intravesical BCG immunotherapy. **Material and methods:** We studied 47 consecutive patients diagnosed with transitional cell carcinoma of the bladder (TCC) to non-invasive muscle and 126 healthy individuals as controls. We used PCR-RFLP method to amplify the following genetic polymorphisms: MCP-1-2518, SDF-1-G801A, CCR5- Δ 32, CCR5 and CCR2-9029-641. Patients were divided into low risk, intermediate and high recurrence or progression and were treated with BCG immunotherapy with surveillance or as indicated. **Results:** The polymorphisms of SDF-1-G801A, CCR5- Δ 32, CCR5, CCR2-641 and 9029 were not associated with genetic susceptibility to develop CST. The distribution of genotypes AA, AG and GG MCP-1-2518 had significant difference compared to patients with CST and controls ($p = 0.006$). There was a significant decrease in the frequency of mutant allele G ($p = 0.021$, OR = 1.752, C 95%CI 1.088-2.828) and the GG genotype ($p = 0.001$, OR = 6,097 95%CI 1.885-19.570) in patients with CCT when compared with controls. We found that patients who responded to BCG were the only ones who showed GG genotype. One of the limiting factors of this study is the small sample of patients. The results are promising and will require studies with more patients. **Conclusions:** This study shows that MCP-1 polymorphism may be genetic susceptibility factor for developing CST. With regard to immunotherapy with BCG, the GG genotype of MCP-1-2518 can be a good biomarker of response.

Key words: Transitional cell carcinoma of the bladder, chemokines, biomarker.

* Residente de Urología, INNSZ. ** Departamento de Inmunología y Reumatología, INNSZ. *** Dirección General, INNSZ.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el cuarto tumor más común en el hombre y el undécimo en la mujer.¹ Su tratamiento inicial suele ser la resección transuretral que permite la valoración histológica (*i.e.* el grado de anaplasia y la asignación de estadio), de acuerdo con la presencia o ausencia de compromiso del músculo. La resección generalmente es efectiva; la recurrencia del tumor, sin embargo, es muy alta. El potencial de desarrollo del tumor o la progresión misma requiere de un reconocimiento temprano. Dentro de los factores de riesgo de progresión, los más importantes son el alto grado de anaplasia, la multifocalidad al momento que se presenta el cáncer, la presencia de carcinoma *in situ* y el tamaño inicial del tumor.

La inmunoterapia intravesical con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se emplea en el cáncer superficial de células transicionales de vejiga (CCT) por tres razones:

- Tratar el carcinoma *in situ*.
- Reducir el número y frecuencia de recurrencias tumorales.
- Prevenir la progresión de la enfermedad.

De entre todas las disciplinas médicas, únicamente en la urología la inmunoterapia para el cáncer con el BCG ha tenido un papel preponderante. Si bien su mecanismo de acción no es del todo claro, el BCG es considerado como la forma de inmunoterapia más eficaz hasta ahora.² Sin embargo, no todos los pacientes presentan una respuesta similar: hasta 20% de los pacientes no responden al tratamiento intravesical con BCG y recurren o progresan.³

Por otro lado, el papel del sistema inmune para la adecuada respuesta a la BCG está más que establecido. En diversos estudios se ha evidenciado que la respuesta Th1 con la secreción de citocinas pro-inflamatorias es de suma importancia para un buen resultado.⁴⁻⁶ Recientemente se informó que diversos polimorfismos de citocinas son factores de riesgo para el desarrollo carcinoma de células transicionales avanzado; éstos fueron exclusivamente anti-inflamatorias: TGF- β , IL-4, y dos polimorfismos de IL-10.⁷ Esto abre un campo interesante pues podría conocerse *a priori* la información genética de cada paciente y, de esta manera, identificar a aquéllos que tendrían mayor oportunidad de responder a inmunoterapia intravesical con BCG. Los polimorfismos de quimiocinas y sus receptores no han sido estudiados en el CCT no invasor a músculo. Podríamos hipotetizar que ciertos genotipos que se traducen en una pobre síntesis de quimiocinas, o de sus receptores, tendrían una repercusión en la respuesta a la inmunoterapia con BCG, lo que llevaría a un mal pronóstico. Por otro lado, aquellos pacientes que tuvieran un genotipo de alta producción se verán beneficiados por este tipo de terapia.⁸

El objetivo de este estudio fue analizar el papel de los polimorfismos genéticos de las quimiocinas MCP-1 2518, SDF-1 G801A y de los receptores de quimiocinas CCR5 Δ 32, CCR5 9029 y CCR2 641 como factores con-

tribuyentes de susceptibilidad genética para el desarrollo de cáncer de vejiga y la respuesta a inmunoterapia con BCG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

El estudio incluyó a 47 pacientes consecutivos, mestizos mexicanos, con diagnóstico de carcinoma de células transicionales de vejiga (CCT) no invasor a músculo. Sus características demográficas se muestran en el *cuadro I*. Como grupo control se utilizaron 126 mestizos mexicanos sanos. Un mestizo mexicano se define como un individuo que nació en México y que es descendiente de un ancestro racial mixto de nativos americanos de esta región con individuos de Europa (principalmente de España) o África que migraron a América durante el siglo XVI. Ningún paciente recibió quimioterapia o radioterapia antes de ser incluidos en el estudio. Todos los pacientes fueron informados de los objetivos del proyecto y dieron su consentimiento por escrito. De acuerdo con la clasificación de TNM, el CCT no invasor fue definido como tumor confinado a la mucosa o lámina propia (Ta, T1 o Tis). Los pacientes fueron vigilados con cistoscopia periódica cada tres meses y se les administró inmunoterapia intravesical con BCG conforme a grupo de riesgo. La terapia intravesical con BCG consistió en instalación semanal por seis semanas (dosis de inducción BCGi n = 15); inducción más mantenimiento cada tres meses con tres dosis semanales de acuerdo con la tolerancia del paciente (BCGi&m n = 18). 14 pacientes se clasificaron como de bajo riesgo y sólo se manejaron con vigilancia estrecha. Los puntos finales del estudio fueron la recurrencia tumoral,

Cuadro I. Características clínicas y demográficas.

Controles sanos	Pacientes CCT (%)	
No. sujetos (%)	126	47 (100)
Edad promedio (años)	44.5	64.2
Características clínicas:		
Tabaquismo		31(65.9)
Hematuria		47 (100)
CCT bajo riesgo		14 (29.7)
CCT riesgo intermedio		12 (25.5)
CCT alto riesgo		21 (44.6)
Vigilancia		14 (29.7)
BCG i		15 (31.9)
BCG i&m		16 (34)
BCG failure		16 (34)
Recurrencia		13 (27.69)
Progresión		3 (6.3)
Seguimiento promedio		50 (3-150) meses
Complicaciones		3 (6.3)

CCT: Carcinoma transicional de vejiga. **BCG i:** Inducción. **BCG i&m:** Inducción y mantenimiento.

Cuadro II. Condiciones de genotipo.

Polimorfismo	Annealing Temp.	PCR		Enzima de restricción (°C)	Referencia
			MgCl ₂ []		
MCP-1 2518	55 °C		1.5 mM	PvuII (37 °C)	15
SDF-1-3'	58 °C		1.5 mM	MspI (37 °C)	12
CCR2 64I	52 °C		1.5 mM	BSaBI (60 °C)	14
CCR5 59029	60 °C		1.5 mM	BSp12861 (60 °C)	14
CCR5d32	55 °C		1.5 mM	*	14

* No se requirió digestión.

definida como lesión intravesical *de novo* en las cistoscopias de seguimiento y progresión, la cual se definió como transición de CCT no invasor a músculo a CCT invasor a músculo o metastásico. Hubo tres pacientes que presentaron complicaciones secundarias a la terapia intravesical con BCG, uno desarrolló BCGitis, otro contractura vesical y uno orquitis granulomatosa.

Genotipo

Se utilizó el método de PCR-RFLP para amplificar los siguientes polimorfismos: MCP-1 2518, SDF-1 G801A, CCR5 Δ 32, CCR5 9029 y CCR2 641. La extracción del DNA se llevó a cabo directamente de muestras de sangre periférica utilizando el método de "salting out".⁹ Las condiciones de la PCR y de las enzimas de restricción se resumen en el cuadro II (Figura 1).

Análisis estadístico

Las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos estudiados en pacientes y en controles se obtuvieron contando directamente. Se comprobó el equilibrio de Hardy-Weinberg utilizando la prueba de χ^2 de eficacia de ajuste para comparar las frecuencias alélicas observadas con las frecuencias alélicas esperadas, estas últimas determinadas con los sujetos control.

El significado de las diferencias entre los grupos se determinó utilizando análisis de χ^2 Mantel-Haenzel, que se combinó con tablas de contingencia de 2 x 2 (programa EPIS-TAT versión 5.0; USD Incorporated 1990, Stone Mountain, GA). Se utilizó el estudio de exactitud de Fisher si alguna de las tablas de contingencia de 2 x 2 fue menor a 5. La razón de momios se calculó con riesgo relativo e intervalo de confianza a 95%.

RESULTADOS

Se estudiaron 47 pacientes consecutivos con CCT no invasor a músculo. La distribución de los genotipos AA, AG y GG de MCP-1 fueron diferentes en pacientes con CCT, al compararlos con los controles sanos ($p = 0.006$). Hubo una disminución significativa de la frecuencia de los alelos mutantes G ($p = 0.021$, RM = 1.752; C 95%IC 1.088-2.828) y del genotipo GG ($p = 0.001$, RM = 6.097 95%CI 1.885-19.570) en los pacientes con CCT al compararlos con suje-

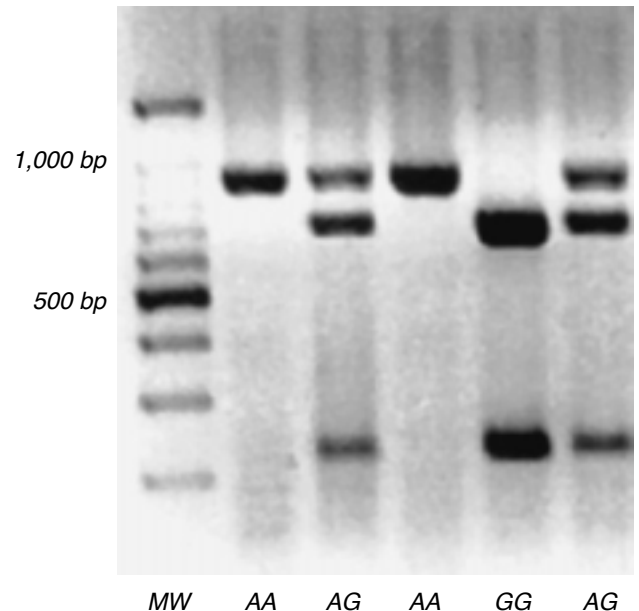


Figura 1. Genotipo de MCP 1-2518. El gel de bromuro de etilto muestra que PvuII digiere el segmento del pb 930 del DNA en individuos homocigotos G/G en fragmentos 708 y 222. El DNA A/A de individuos monocigotos no se corta con PvuII. El DNA de individuos G/A heterocigotos muestra los fragmentos esperados en los pb 930, 708 y 222.

tos sanos (Cuadro III). Se encontró una separación del equilibrio de Hardy-Weinberg entre los casos ($p = 0.0004$), mientras que los controles exhibieron equilibrio ($p = 0.0854$). No encontramos diferencia significativa entre los polimorfismos genéticos de SDF-1 G801A, CCR5 Δ 32, CCR5 9029 y CCR2 64, y tanto los pacientes como los controles estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg para estos polimorfismos. Al analizar a los pacientes tratados con BCG ($n = 33$), se encontró que 17 (51.51%) respondieron a tratamiento, mientras que 16 (48.48%) no lo hicieron. No hubo diferencia significativa en las frecuencias alélicas de MCP-1 en ambos grupos cuando se compararon independientemente con los controles sanos. Para analizar el efecto del alelo mutante G en los casos de respondedores y no respondedores, los genotipos AA y AG se combinaron en una sola categoría y fueron comparadas con el genotipo GG. Encontramos que sólo los pacientes que respondieron a BCG presentaron el genotipo GG (Cuadro IV).

Cuadro III. Alelos y genotipos de quimiocinas y receptores de quimiocinas.

Polimorfismos	OCT (%)	Controles sanos (%)	p	RM (CI 95%)
N=	47	126		
MCP-1 2518				
Alelos				
A	53 (56.38)	107 (42.46)	0.021	1.752 (1.088-2.828)
G	41 (43.62)	145 (57.54)		
Genotipos				
A/A	9 (19.15)	18 (14.29)	0.001	6.097 (1.885-19.570)
A/G	35 (74.47)	71 (56.35)		
GG	3 (6.38)	37 (29.37)		
SDF-1-3'				
Alelos				
G	73 (77.66)	205 (81.35)	n.s	
A	21 (22.34)	47 (18.65)	n.s	
Genotipos				
G/G	29 (61.70)	83 (65.87)	n.s	
G/A	15 (31.91)	39 (30.95)	n.s	
AA	3 (6.38)	4 (3.17)	n.s	
CCR2 64I				
Alelos				
Wt	75 (79.79)	191 (75.79)	n.s	
64I	19 (20.21)	61 (24.21)	n.s	
Genotipos				
wt/wt	28 (59.57)	74 (58.73)	n.s	
wt/64I	19 (40.43)	43 (33.41)	n.s	
64I/64I	0 (0.00)	9 (7.14)	n.s	
CCR5 Δ32				
Alelos				
Wt	91 (96.81)	248 (98.41)	n.s	
Δ32	3 (3.19)	4 (1.59)	n.s	
Genotipos				
wt/wt	44 (93.62)	122 (96.83)	n.s	
wt/Δ32	3 (6.38)	4 (3.17)	n.s	
Δ32/Δ32	0 (0.00)	0 (0.00)	n.s	
CCR5 59029				
Alelos				
A	59 (62.77)	142 (56.35)	n.s	
G	35 (37.23)	110 (43.65)	n.s	
Genotipos				
A/A	19 (40.43)	40 (31.75)	n.s	
A/G	21 (44.68)	62 (49.21)	n.s	
GG	7 (14.89)	24 (19.05)	n.s	

Wt: Silvestre. RM: Razón de momios. CI: Intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

Como ya se ha visto para otras moléculas reguladoras del sistema inmune, ciertos genes de quimiocinas y de receptores de quimiocinas como MCP-1 (CCL2), SDF-1 (CXCL12), RANTES, IL-8 (CXCL8) CCR5, CCR2 entre otros, son altamente polimórficos. Muchos de los polimorfismos afectan la expresión y las características funcionales de estas moléculas. Dichos polimorfismos juegan un papel muy importante

en enfermedades inflamatorias y también podrían influir en la eficacia de la inmunoterapia en contra del cáncer. El estudio de los polimorfismos genéticos de quimiocinas y de sus receptores podría representar un biomarcador para el CCT.¹⁰

En este estudio nos enfocamos al análisis de dos polimorfismos de quimiocinas (MCP-1 y SDF-1) y de dos receptores de quimiocinas (CCR-5, CCR-2).

En los pacientes con CCT, el genotipo A/G de MCP-1 estuvo sobre expresado, mientras que el genotipo GG estu-

Cuadro IV. Polimorfismo de MCP-1 2518 en pacientes respondedores y no respondedores a BCG y en controles sanos.

Polimorfismo MCP-1 2518	BCG R n = 17 (%)	BCG NR n = 16 (%)	Controles sanos
Alelos:			
A	16 (42.46)	17 (53.13)	107 (42.46)
G	18 (57.54)	15 (46.88)	145 (57.54)
Genotipos:			
AA/AG	14 (82.35)	16 (100.00)	89 (70.63)
GG	3 (17.65)	0 (0.00)	37 (29.37)

R: Respondedor. NR: No respondedor

vo significativamente infra expresado al compararlos con los controles sanos. Es importante mencionar que este último polimorfismo al parecer influye en la actividad transcripcional de esta quimiocina. Así las células de individuos homocigotos GG producen niveles significativamente más altos de MCP-1 que aquéllos con el genotipo homocigoto AA.¹¹

Por lo tanto, en forma global los pacientes con CCT se caracterizan por una disminución en la producción de MCP-1 y esto podría traducirse en una menor vigilancia inmunológica en contra de células tumorales. Esta aseveración puede hacerse por el hecho que la MCP-1 ha sido la quimiocina mejor caracterizada hasta la fecha y en estudios recientes se ha visto que juega un papel importante en la angiogénesis, es quimiotáctica para leucocitos, es indispensable en el desarrollo del sistema inmune y vascular y también modula la proliferación celular y apoptosis;¹²⁻¹⁴ todos estos mecanismos podrían estar involucrados en el control del proceso neoplásico.

Interesantemente, cuando dividimos a los pacientes en respondedores y no respondedores a inmunoterapia con BCG, sólo los primeros presentaron el genotipo GG. Esto era de esperarse, ya que en estudios recientes se ha demostrado que el BCG induce quimiocinas CC y CXC tanto *in vivo* como *in vitro*,⁶ lo cual podría representar un mecanismo antitumoral del BCG.

Ciertamente, la muestra es pequeña por lo que se requieren estudios con un mayor número de pacientes. A pesar de esto, el estudio demuestra una asociación genética entre el polimorfismo MCP-1- 2518 y el desarrollo de CCT y, por otro lado, la presencia del genotipo GG de MCP-1-2518 confiere mejor respuesta a inmunoterapia local con BCG.

CONCLUSIÓN

Nuestra información sugiere que los polimorfismos de SDF-1-G801A, CCR5-Δ32, CCR5-9029 y CCR2-641 no se asocian a susceptibilidad genética para desarrollar cáncer de vejiga. El polimorfismo de MCP-1 2518 se asocia con susceptibilidad genética para desarrollar CCT en individuos mestizos mexicanos. La presencia del genotipo GG MCP-1-2518 confiere mejor respuesta a inmunoterapia local con BCG. Con esta información podrían identificarse a aquellos

pacientes que no responderán a inmunoterapia con BCG y, por lo tanto, con mayor riesgo de progresión y muerte cáncer específica; esta población puede beneficiarse de una terapia más agresiva, p. ej. cistectomía radical temprana.

BIBLIOGRAFÍA

- Ross KR, Yu MC, Yuan JM. The epidemiology of bladder cancer. In: Vogelzang N (ed.). *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006, p. 357-63.
- Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen W, Böhle A, Palou-Redorta J. EUA guidelines in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 52: 303-14.
- Lerner S, Tangen C, Sucharew H, Wood D, Crawford D. Patterns of recurrence and outcomes following induction of bacillus Calmette-Guerin for high risk Ta, T1 bladder cancer. *J Urol* 2007; 177: 1727-31.
- Verhaegh GW, Verkleij L, Vermeulen SH, den Heijer M, Witjes JA, Kiemeny LA. Polymorphisms in the h19 gene and risk of bladder cancer. *Eur Urol* 2008; 54(5): 1118-26.
- Watanabe E, Matsuyama H, Matsuda K, Ohmi C, Tei Y, Yoshiru S, et al. Urinary interleukin-2 may predict clinical outcome of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for carcinoma in situ of the bladder. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52: 481-6.
- Eto M, Koga H, Noma H, Yamaguchi A, Yoshikai Y, Naito S. Importance of urinary interleukin -18 in intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder tumors. *Urol Int* 2005; 75: 114-8.
- Luo Y, Chen X, O'Donnell MA. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin (BCG) induces human CC- and CXC-chemokines in vitro and in vivo. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 370-8.
- Basturk B, Yavascaoglu I, Oral B, Göral G, Oktay B. Cytokine gene polymorphisms can alter the effect of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Cytokine* 2006; 35: 1-5.
- Leibovici D, Barton-Grossman H, Dinney C, Millikan R, Lerner S, Wang Y, et al. Polymorphisms in inflammation genes and bladder cancer: from initiation to recurrence, progression and survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5746-56.
- Shieh B, Liao YE, Hsieh PS, Yan YP, Wang ST, Li C. Influence of nucleotide polymorphism in CCR2 gene and the CCR5 promoter on the expression of cell surface CCR5 and CXCR4. *Int Immunol* 2000; 12: 1311-8.
- Yang R, Roden R. Genetic polymorphism and tumor immunotherapy. *Current Pharmacogenomics* 2003; 1: 37-57.
- Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259: 344-8.
- Luther SA, Cyster JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation. *Nat Immunol* 2001; 2: 102-7.
- Sasayama S, Okada M, Matsumori A. Chemokines and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 267-9.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.



Utilidad de la toxina botulínica A en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria

Pedro Ávila Herrera,* Juan González Rasgado,** Luis Carlos Sánchez Martínez***

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la mejoría clínica de pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento con anticolinérgicos, después de la administración de toxina botulínica A. **Material y métodos:** Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, de cohorte, abierto. Se captaron 12 pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a manejo anticolinérgico; se realizó cistograma, cistoscopia, estudio urodinámico pretratamiento. Se aplicó el cuestionario de autoevaluación del control de la vejiga en su versión en español. Posteriormente “bajo sedación” se inyectaron 200 U de toxina botulínica A, distribuida de manera uniforme en 30 sitios de aplicación a 2 mm de profundidad de la vejiga. El seguimiento fue de seis meses. **Resultados:** Con el análisis de Friedman obtuvimos que la mediana de capacidad vesical máxima cambió de 265 a 350 cc; la presión máxima de detrusor de 39.5 a 17.50 cm de HO; la hiperactividad de 6.50 a 2.50 contracciones vesicales; la orina residual de 22.5 a 72.5 mL; los síntomas de 12 a 3.50; las molestias de 12 a 3; con χ^2 se determinó que 52% disminuyó la dosis de anticolinérgico y 16.6% la suspendió; todos con p menor al 0.05. A los seis meses postratamiento ya se observó regresión de valores urodinámicos a rangos pretratamiento. **Conclusiones:** La toxina botulínica A es un medicamento eficaz para el tratamiento de la vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento anticolinérgico.

Palabras clave: Toxina botulínica A, vejiga hiperactiva refractaria.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the improvement of patients with overactive refractory bladder, after the administration of botulinic toxin A. **Material and methods:** An experimental, prospective, longitudinal, comparative, cohort, open study was done. Twelve patients with overactive refractory bladder were selected, a pretreatment cystogram, cystoscopy and urodynamic study were performed. Likewise and Spanish version of the Bladder Control Self-Assessment Questionnaire was applied. Under sedation 200 U of botulinic toxin A were applied, uniformly distributed among 30 application sites at 2 mm of depth of the bladder muscle. A follow-up was performed for a period of six months. **Results:** Using the Friedman test we find that the median bladder capacity increased from 265 to 350 cc; the detrusor pressure lowered from 39.50 to 17.50 cm of HO; the bladder overactivity changed from 6.50 to 2.50 vesical contractions; the residual urine from 22.50 to 72.50 mL; the symptoms decreased from 12 to 3.50; the bothers from 12 to 3; using the χ^2 test the improvement in the intake of anticholinergics was proven, 52% of patients lowered their dose, and 16.6% withdrew it; all data with a p lower than 0.05. At six months after the injection, return of urodynamic values to pretreatment scores was observed. **Conclusion:** Botulinic toxin A is an effective treatment for the overactive refractory bladder.

Key words: Botulinic toxin A, overactive refractory bladder.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de vejiga hiperactiva es definido por la Sociedad Internacional de la Continencia (SIC) como urgencia urinaria, con o sin incontinencia urinaria, usualmente acompañado de frecuencia y nocturia, en la ausencia de factores hormonales o patológicos locales.

La hiperactividad del detrusor es definida como una alteración urodinámica caracterizada por contracciones musculares involuntarias durante la fase de llenado que pueden ser espontáneas o provocadas. Ésta puede ser dividida en un detrusor hiperactivo neurogénico (DHN), cuando existe una causa neurológica establecida, o detrusor hiperactivo idiopático (DHI) cuando no se encuentra la causa de la hiperactividad.^{1,2}

* Residente de 5º año del HECMNR. ** Médico adscrito del HECMNR. *** Jefe de Servicio del HECMNR.

Los medicamentos anticolinérgicos son usualmente el estándar de oro en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Los efectos adversos y la falta de eficacia son las dos causas principales para considerar tratamientos alternativos. Hasta fechas recientes, la cirugía invasiva (principalmente aumento vesical) era la única opción terapéutica para pacientes con vejiga hiperactiva refractaria, es decir, que no responde al tratamiento con anticolinérgicos.¹⁻⁵

Actualmente cada vez existe evidencia más firme sobre la eficacia de la inyección de la toxina botulínica tipo A (TBA) como una alternativa a la cirugía en pacientes con vejiga hiperactiva que no responden a terapia anticolinérgica.^{6,7}

La inyección de toxina botulínica A en el músculo detrusor es un método muy efectivo para tratar incontinencia urinaria secundaria a hiperactividad neurogénica del detrusor, así como incontinencia urinaria debida a detrusor hiperactivo idiopático (DHI).

En ambas condiciones, la duración de los efectos parece ser al menos de seis meses. El éxito global es semejante para ambas poblaciones. Para detrusor hiperactivo neurogénico (DHN) sólo existe disponible un estudio de medicina basada en evidencia nivel 1, mientras que para hiperactividad idiopática del detrusor sólo han sido publicados estudios de nivel 3 y 4. Particularmente en esta última indicación, la técnica de inyección y parámetros finales varían de estudio a estudio y necesitan ser estandarizados, ya que se necesita saber la dosificación y técnica específica, principalmente para aquellos pacientes que no están dispuestos a la realización de cateterismo limpio intermitente (CLI).⁸⁻¹⁰

En el seguimiento a plazo intermedio la toxina permanece tan efectiva como después de la primera inyección y no existe evidencia de cambios en la acomodación vesical o fibrosis del detrusor.

La toxina botulínica es la neurotoxina natural más fuerte conocida, es producida por la bacteria anaeróbica en forma de bacilo grampositiva *Clostridium botulinum*. La toxina botulínica se adhiere rápida y de manera firme a las terminaciones nerviosas intramusculares y ocasiona un efecto local prolongado cuando es inyectada directamente al músculo. Ocasionalmente causa parálisis flácida en el músculo esquelético al bloquear la liberación presináptica de acetilcolina. Existen siete distintos tipos de toxina botulínica (A, B, C1, D, E, F y G). De las anteriores, los tipos A y B se han utilizado ampliamente con efectos clínicos benéficos en muchos desórdenes neuromusculares.^{11,12}

El tratamiento de la hiperactividad de detrusor con inyecciones intradetrusor de TBA fue introducido con la base que bloquearía la liberación presináptica de acetilcolina en una manera similar a su mecanismo de acción en músculo esquelético. Sin embargo, existe evidencia en aumento que la toxina también afecta las fibras nerviosas sensitivas y los mecanismos de señalización aferentes.

Para el tratamiento de DHN se han utilizado varias dosis, desde 100 hasta 400 U de TBA, en los estudios analizados parece ser que la dosis de 200 U es tan efectiva como la de 300 o 400 U; sin embargo, se necesitan más estudios comparando las diferentes dosificaciones.

En los primeros estudios de DHN por el grupo de Schurch, en Zurich, después de las inyecciones a las seis semanas de seguimiento se mostró un aumento en el volumen reflejo y en la capacidad vesical máxima; también existe disminución en la presión de vaciamiento máxima de detrusor. A las 36 semanas de seguimiento la mejoría aún seguía. La cantidad de anticolinérgicos usados puede ser reducida o abolida completamente, la continencia se reestableció en 19 de 21 pacientes y la satisfacción con el tratamiento fue alta. La experiencia en el grupo europeo con 200 pacientes arrojó resultados similares. En otro estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado de 24 semana se examinó la efectividad de dos dosis diferentes 200 y 300 U. De los 59 pacientes reclutados, 57 completaron el estudio: 19 pacientes recibieron TBA 200 U, 19 recibieron TBA 300 U y 21 recibieron placebo. La reducción media de incontinencia urinaria fue de 50% en cualquier punto del estudio para ambos grupos y de 0% para el grupo placebo. Existieron mejorías significativas en los cuestionarios de calidad de vida por incontinencia (I-QOL), los cuales fueron mantenidos durante las 24 semanas.⁹

En el caso de DHI, los resultados con TBA son muy semejantes; sin embargo, una de las desventajas de utilizarla es la necesidad de ameritar cateterismo limpio intermitente que va de 5-45% de los pacientes. Esto es de suma importancia ya que previo a las inyecciones los pacientes no ameritaron ningún medio auxiliar para el vaciamiento vesical. Parece que la necesidad de cateterismo aumenta con la dosis; sin embargo, aún es difícil saber la dosis óptima para el DHI.

El desarrollo de resistencia a los efectos de la toxina ante la inyección intravesical sólo ha sido reportado en tres casos; sin embargo, las dosis utilizada era de 25 ng de proteína compleja de neurotoxina en 100 U.

Cuando la toxina es inyectada en el músculo liso del detrusor el efecto de la toxina dura de seis a nueve meses, asimismo se han realizado estudios sobre las inyecciones repetidas de TBA, las cuales han demostrado la misma eficacia que la primera inyección sin más efectos adversos y sin inducir fibrosis en la pared vesical.

Las contraindicaciones son *miastenia gravis*, ingesta de aminoglucósidos o cualquier medicamento que interfiera con la transmisión neuromuscular, síndrome de Eaton-Lambert, embarazo, lactancia, hemofilia y deficiencias hereditarias de factores de coagulación.

Los efectos adversos sistémicos son sumamente raros, se ha reportado 2.3% de debilidad leve tras 1,000 U con Dysport o 200 de Botox.

Debido a que se trata de un producto que aún no se encuentra incluido en la seguridad social para el manejo de vejiga hiperactiva, el tratamiento para pacientes a largo plazo tiene un costo muy alto; nosotros queremos probar si la utilidad de la TBA reportada es semejante en nuestros pacientes, reduciendo de manera significativa el consumo crónico de anticolinérgicos orales que generan efectos adversos y aumento de costos.

Cuadro I. Variación de capacidad vesical máxima.

Semanas	Capacidad vesical máxima				
	0	2	4	8	12
Media	261.666667	273.75	299.166667	320	348.333333
Mediana	265	280	300	325	350
Desviación estándar	41.9595765	40.7389137	38.720052	43.275019	41.5239982
Mínimo	180	190	220	240	270
Máximo	320	340	350	390	410
Semanas	16	20	24		
Media	348.333333	289	261.666667		
Mediana	352	300	273		
Desviación estándar	41.5239982	41.8	41.959		
Mínimo	260	200	170		
Máximo	400	380	310		

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, de cohortes, abierto. El estudio fue comparativo ya que se evaluó el mismo grupo de pacientes antes y después de la aplicación de toxina botulínica A. No hubo grupo control.

Se capturaron 12 pacientes con detrusor hiperactivo refractario a manejo anticolinérgico, procedentes del HECM-NR o referidos de alguno de los hospitales de zona correspondientes; se realizaron estudios complementarios como cistografía, cistoscopia y estudio urodinámico pretratamiento. Asimismo se aplicó el cuestionario de autoevaluación del control de la vejiga en su versión validada en español (*Anexo*).

Posteriormente se programaron a quirófano y “bajo sedación” se realizó la inyección de 200 U de toxina botulínica A, distribuida de manera uniforme en 30 sitios de aplicación a 2 mm de profundidad con un cistoscopio rígido en fondo, techo y paredes laterales del detrusor de la vejiga. Se aplicó 1 mL de TBA reconstruida en cada aplicación, ocho inyecciones en pared lateral derecha, también ocho en pared lateral izquierda, siete en fondo e igualmente siete aplicaciones en techo.

El paciente estuvo hospitalizado durante 24 horas y fue egresado. Se realizó un seguimiento por un periodo total de tres meses.

Durante el primer mes se recabaron los datos urodinámicos antes mencionados en el apartado de variables y *Anexo*, así como de cuestionario (*Anexo*) cada dos semanas; y a partir del segundo mes se realizaron evaluaciones mensuales. Estas citas se llevaron a cabo en la consulta externa los días lunes y miércoles por la tarde en los consultorios 28 y 32.

En la realización del estudio los pacientes ya se encontraban bajo algún tipo de tratamiento anticolinérgico, cuya variación constituyó también una variable dependiente.

Se capturaron los datos mediante cuestionarios (Cuestionario de autoevaluación control de la vejiga), uno pretra-

tamiento para cada paciente y los siguientes a las 2, 4, 8, y 12 semanas, respectivamente. La puntuación de cada uno fue llevada en una hoja de datos y tablas de Excel.

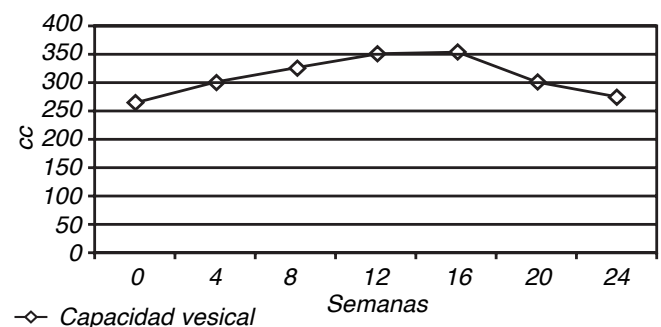
Los parámetros urodinámicos se obtuvieron también pretratamiento y a las 2, 4, 8 y 12 semanas, los cuales fueron vaciados en hojas de datos y tablas de Excel.

El análisis estadístico y gráfico fue llevado a cabo a través del programa SPSS v.15, comparación de valores numéricos con test de Friedman para variables relacionadas, así como χ^2 para variables dicotómicas y categóricas.

RESULTADOS

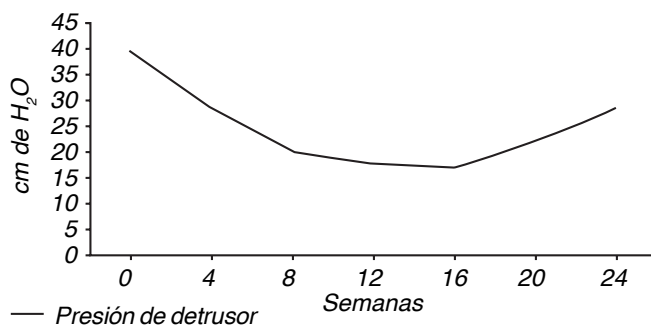
A través del análisis unilateral de varianza por rangos de Friedman obtuvimos que la mediana de capacidad vesical máxima cambió de una inicial de 265 a 350 cc a los tres meses (*Cuadro I* y *Figura 1*). La *p* es de 0.000, lo cual demuestra el aumento en la capacidad vesical tras el tratamiento administrado. Posteriormente tuvo un decremento paulatino hacia valores pretratamiento.

La presión máxima de detrusor disminuyó de 39.50 a 17.50 cm de H₂O a los tres y cuatro meses (*Cuadro II* y *Figura 2*); la hiperactividad de detrusor disminuyó de 6.50 a 2.50 contracciones vesicales involuntarias a tres y cuatro meses (*Cuadro III* y *Figura 3*); la orina residual aumentó de

**Figura 1.** Variación de capacidad vesical máxima por semanas.

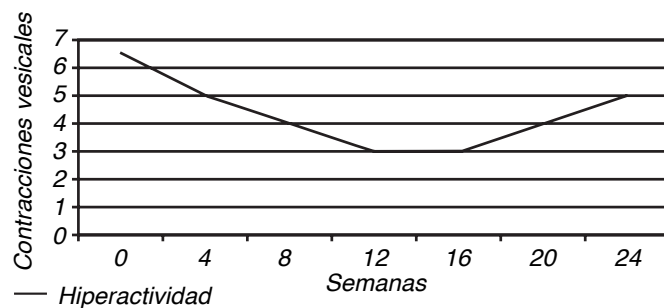
Cuadro II. Variación en la presión máxima de detrusor.

Semanas	Presión máxima de detrusor				
	0	2	4	8	12
Media	39.6666667	35.1666667	27.9166667	21.5233333	16.4166667
Mediana	39.5	35	28.5	20	17.5
Desviación estándar	5.6782413	5.07817672	4.79504163	5.66421516	4.52183256
Mínimo	28	26	18	13	9
Máximo	50	44	35	33	24
Semanas	16	20	24		
Media	16.4166667	22.3	27.92		
Mediana	17	22	28.5		
Desviación estándar	4.52183256	4.69	4.8		
Mínimo	9	12	17		
Máximo	24	32	34		

**Figura 2.** Presión máxima de detrusor.

22.50 a 72.50 mL a tres meses (*Cuadro IV y Figura 4*); la escala de puntuación de síntomas cayó de 12 a 3.50 a tres y cuatro meses (*Cuadro V y Figura 5*); la escala de puntuación de molestias también disminuyó de 12 a 3 a tres y cuatro meses (*Cuadro VI y Figura 6*); con χ^2 se determinó

la mejoría en cuanto al consumo de anticolinérgicos (*Cuadro VII*), 52% disminuyó la dosis y 16.6% la suspendió; todos con p menor a 0.05. De todos estos resultados hacia seis meses regresaron prácticamente todos a valores pretratamiento, aunque la sintomatología no llegó a ser tan severa.

**Figura 3.** Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.**Cuadro III.** Hiperactividad de detrusor.

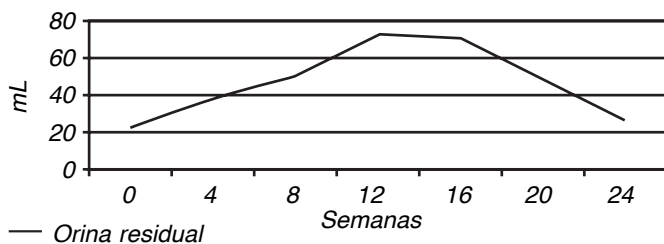
Semanas	Hiperactividad de detrusor				
	0	2	4	8	12
Media	6.41666667	5.16666667	4.08333333	3.41666667	2.66666667
Mediana	6.5	5	4	3	2.5
Desviación estándar	2.1514618	1.40345893	1.16450015	1.44337567	1.37068883
Mínimo	3	3	2	1	1
Máximo	10	7	6	6	5
Semanas	16	20	24		
Media	3.41666667	4.08333333	5.16666667		
Mediana	3	4	5		
Desviación estándar	1.44337567	1.16450015	1.40345893		
Mínimo	1	2	3		
Máximo	6	6	7		

Cuadro IV. Orina residual.

Semana	Orina residual				
	0	2	4	8	12
Media	28.6666667	35.25	50.5	61	84.5833333
Mediana	22.5	22.5	37.5	50	72.5
Desviación estándar	22.8287432	30.2087435	42.9344109	48.2248521	59.7897199
Mínimo	0	0	15	20	25
Máximo	80	100	170	200	210
Semanas	16	20	24		
Media	84.3	60.5	56		
Mediana	70	48	26		
Desviación estándar	59.6	47.3	38.4		
Mínimo	24	25	15		
Máximo	200	210	90		

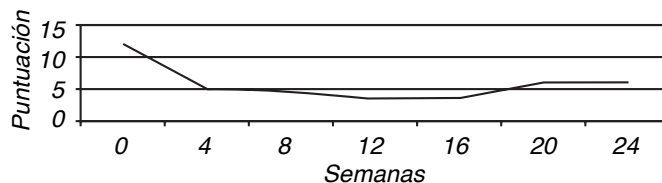
Cuadro V. Síntomas urinarios.

Semanas	Puntos CACV síntoma				
	0	2	4	8	12
Media	11.6666667	6.41666667	5.25	4.41666667	3.75
Mediana	12	6	5	4.5	3.5
Desviación estándar	0.49236596	0.99620492	0.9653073	1.24011241	1.28805703
Mínimo	11	5	4	2	2
Máximo	12	8	7	7	6
Semanas	16	20	24		
Media	3.75	6.41666667	6.41666667		
Mediana	3.5	6	6		
Desviación estándar	1.28805703	0.99620492	0.99620492		
Mínimo	2	5	5		
Máximo	6	8	8		

**Figura 4.** Orina residual.

CONCLUSIONES

La inyección de toxina botulínica A es una alternativa eficaz en el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a tratamiento anticolinérgico. En el presente estudio se encontró que a tres y cuatro meses de su aplicación existe mejoría evidente en cuanto a capacidad vesical, presión máxima de detrusor e hiperactividad del mismo.

**Figura 5.** Disminución en la sintomatología según cuestionario.

La sintomatología y molestias mejoraron de manera evidente y los pacientes pudieron disminuir la dosis previa de medicamentos anticolinérgicos, inclusive algunos llegaron a suspenderlos.

La orina residual sufrió un incremento esperado; sin embargo, esto no condicionó la necesidad de cateterismo limpio intermitente o aumento en las infecciones urinarias durante el periodo estudiado.

Cuadro VI. Disminución en las molestias según cuestionario.

Semanas	Puntos CACV				
	0	2	4	8	12
Molestia	1	2	3	4	5
Media	11.6666667	6.08333333	5.25	3.83333333	2.75
Mediana	12	6	5	4	3
Desviación estándar	0.49236596	0.79296146	0.75377836	1.0298573	0.9653073
Mínimo	11	5	4	2	1
Máximo	12	7	6	5	4
Semanas	16	20	24		
Molestia	1	2	3		
Media	2.75	5.25	6.08333333		
Mediana	3	5	6		
Desviación estándar	0.9653073	0.75377836	0.79296146		
Mínimo	1	4	5		
Máximo	4	6	7		

Cuadro VII. Mejoría en cuanto a la ingesta de anticolinérgicos (p de 0.039).

Número de evaluación	Dosis de anticolinérgicos			Total Sin dosis
	Sin dosis	Dosis menor	Dosis igual	
Primera	1	3	8	12
2.00	1	5	6	12
3.00	2	8	2	12
4.00	4	7	1	12
Total	8	23	17	48

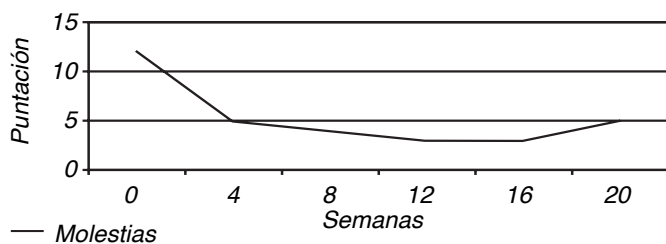


Figura 6. Disminución en las molestias según cuestionario.

Como es de esperarse a seis meses se pierde el efecto de la toxina botulínica en el músculo detrusor y parece ser un momento adecuado para una nueva aplicación, estudios internacionales avalan los datos encontrados en el estudio actual y hacen de la toxina botulínica A un medicamento eficaz en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria.

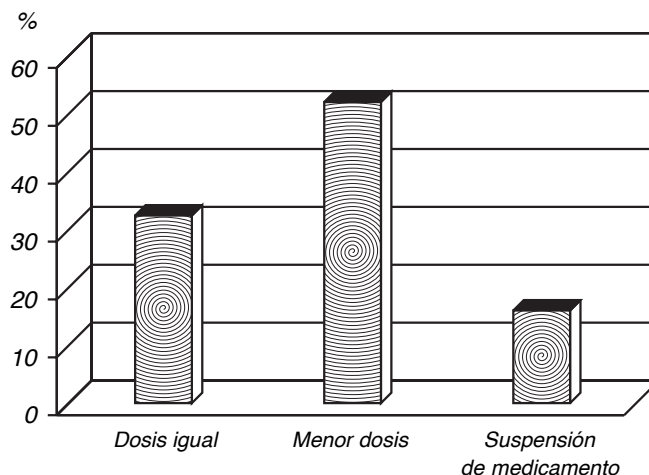


Figura 7. Mejoría en la ingesta de anticolinérgicos.

REFERENCIAS

- Schurch B. Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. *Drugs* 2006; 66: 1301-18.
- Abram P, Cardozo L, Fall M. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the

- Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
- Anderson RU, Mobley D, Blank B. Once daily controlled versus immediate release oxybutinin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutinin Study Group. *J Urol* 1999; 161: 1809-12.

4. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U. Tolterodine once daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2001; 57: 414-21.
5. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H. Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonist on normal, low compliant and hiperreflectic human bladders. *J Urol* 2001; 165: 240-4.
6. Kamo I, Imai S, Okanishi S. Possible site of action of TAK-637, a tachykinin NK(1) receptor antagonist, on the micturition reflex in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2000; 401: 235-40.
7. Enzelberger H, Herlmer H, Kruz C. Intravesical instillation of oxybutinin in women with idiopatic detrusor instability: a randomized trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 929-30.
8. Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med* 2000; 342: 665.
9. Schurch B, Stohrer M, Kramer G. Botulinum A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692-7.
10. Carpenter FG. Motor responses of the response of the urinary bladder and skeletal muscle in botulinum toxin intoxicated rats. *J Physiol* 1967; 1-11.
11. Smith CP, Franks ME, McNeil BK. Effects of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 2003; 169: 1896-900.
12. Smith CP, Fraser MO, Bartho L. Botulinum toxin A inhibits afferent nerve evoked bladder strip contractions. *J Urol* 2002; 167: 249.
13. Simpson LL. Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 427-53.
14. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1431-18.
15. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology* 1997; 49: 189-94.
16. Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovich J, Hallet M (eds.). *Therapy with botulinum toxin*. New York: Marcel Dekker; 1994, p. 3-13.
17. Apostolodis A, Popat R, Yiangou Y. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005; 174: 977-82.

Anexo 1. Cuestionario de autoevaluación del control de la vejiga (spanich versio of the Bladder Control Self-Assessment Questionnaire).

Es usted: Hombre: Mujer:

Por favor anote el NÚMERO aplicable a su caso en las casillas indicadas por las flechas, teniendo en cuenta lo siguiente:

En absoluto = 0 Un poco = 1 Bastante = 2 Mucho = 3

Síntomas

Molestia

¿Le resulta difícil retener la orina cuando siente la necesidad urgente de orinar? ¿En qué medida le motesta?

+

¿Necesita ir al lavabo con demasiada frecuencia durante el día? ¿En qué medida le motesta?

+

¿Se despierta por la noche con la necesidad urgente de orinar? ¿En qué medida le motesta?

+

¿Tiene pérdidas de orina? ¿En qué medida le motesta?

= Ahora, sume las puntuaciones de cada columna e introduzca los resultados en estas casillas =

Mi puntuación de síntomas Mi puntuación de "molestia"

Tabla de recolección de datos.

Nombre del paciente: _____

Tabla de datos (0, 2, 4 ,8 12, semanas según corresponda)

Capacidad vesical máxima

Presión máxima de detrusor

Hiperactividad del detrusor

Orina residual

¿Cateterismo?

Puntos CACV Síntomas

Puntos CACV Molestias

Dosis de anticolinérgicos

Tabla de evaluación de uso de anticolinérgicos.

Nombre del paciente: _____

Tabla de datos (2, 4 ,8 12 semanas según corresponda)

Por favor responda a la pregunta siguiente tomando en cuenta los siguientes valores:

0: Sin necesidad de utilizar anticolinérgicos.

1: Menor dosis de anticolinérgicos requerida.

2: Misma dosis de anticolinérgicos requerida.

3: Mayor dosis de anticolinérgicos requerida.

¿Cuál ha sido su requerimiento en el uso de medicamentos anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina, imipramina, solfenacina) actual con respecto a la dosis que utilizaba pretratamiento?

0 1 2 3



Experiencia inicial en adrenalectomía lumboscópica

Jorge Moreno Palacios,* Felipe de Jesús Tabares García,* Guillermo Montoya Martínez,** Eduardo Serrano Brambila***

RESUMEN

Objetivo: Mostrar la experiencia inicial en adrenalectomía lumboscópica en nuestra institución. **Material y métodos:** Se revisaron los expedientes de seis pacientes sometidos a adrenalectomía por vía lumboscópica de mayo del 2005 a noviembre del 2007. Se valoró la técnica, complicaciones perioperatorias, manejo anestésico, dolor postoperatorio y estancia intrahospitalaria. **Resultados:** El tiempo quirúrgico fue de 160 a 360 min con un promedio de 206 min, sin necesidad de convertir. El sangrado transoperatorio fue en promedio de 75 mL. Todos los pacientes fueron sometidos a AGB con fentanil y sevoflurano. La analgesia postoperatoria fue con diclofenaco 75 mg IV el primer día y posteriormente paracetamol 500 mg VO cada 6-8 h. El dolor se valoró mediante una escala visual análoga teniendo un promedio de 2.8 puntos el primer día, 2.1 puntos el segundo día y 1.8 puntos el tercer día. El promedio de estancia intrahospitalaria fue de dos días y el drenaje se retiró a las 24 h del procedimiento en la mitad de los casos. No existieron complicaciones transoperatorias ni postoperatorias. **Conclusión:** La adrenalectomía lumboscópica es un procedimiento seguro, efectivo, mínimamente invasivo y reproducible para pacientes con lesiones benignas de la glándula suprarrenal.

Palabras clave: Adrenalectomía, laparoscopia, lumboscopia.

ABSTRACT

Objective: To present the initial experience on lumboscopic adrenalectomy in our hospital. **Material and methods:** We review the clinical files of six patients who underwent to lumboscopic adrenalectomy from May 2005 to November 2007. We check surgical technique, perioperative complications, anesthetic management, postoperative complications and hospital stay. **Results:** The operating time was 160 to 360 minutes with a mean of 206 minutes, with out conversions. The mean blood loss was 75 mL. All the patients receive general anesthesia with fentanyl and sevoflurane. The postoperative analgesia was with diclofenac 75 mg IV the first day and acetaminophen 500 TID the day after. Pain was measured with visual analogue rating scale with a mean of 2.8 points for the first day, 2.1 points the second day and 1.8 points the third day. The mean days of hospital stay was two days. There weren't perioperative complications. **Conclusion:** Lumboscopic adrenalectomy is a minimally invasive, safe, reproducible and effective procedure for patients with benign tumors of the adrenal gland.

Key words: Adrenalectomy, laparoscopy, lumboscopic.

INTRODUCCIÓN

El abordaje laparoscópico transperitoneal para cirugía de la glándula suprarrenal fue descrito en 1992 por Gagner y desde este momento ha ganado popularidad entre urólogos y cirujanos generales y se ha extendido su uso a todas las patologías adrenales.¹ El abordaje retroperitoneal para la cirugía de glándula suprarrenal fue descrito por Gaur también en 1992.² A partir de esta fecha múltiples abordajes mínimamente invasivos han sido descritos. De hecho, han

surgido múltiples estudios comparativos y retrospectivos que han demostrado los beneficios de la cirugía de mínima invasión como la necesidad de menos analgésicos, menor estancia intrahospitalaria y el regreso más pronto a las actividades laborales con respecto a la cirugía abierta.¹⁻⁴ Las ventajas cosméticas rara vez se mencionan pero es un aspecto en el que también se ve superada la cirugía abierta sobre todo si consideramos que muchas de las patologías adrenales son benignas, funcionales y afectan a gente joven.²

* Residentes de Urología. ** Médico adscrito al Servicio de Urología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. *** Jefe del Servicio de Urología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Actualmente existen seis abordajes mínimamente invasivos para el tratamiento de las patologías de la glándula suprarrenal: el transperitoneal (convencional), el transperitoneal mano-asistido, el mini-laparoscópico, el retroperitoneal, el asistido con robot y el transtorácico transdiafragmático.⁵⁻⁸ El abordaje transperitoneal es preferido por muchos cirujanos por un espacio de trabajo más amplio y referencias anatómicas claras además de ser factible el abordaje bilateral sincrónico en caso necesario. Sin embargo, el abordaje retroperitoneal provee un acceso directo a la glándula suprarrenal, evita la manipulación del contenido intraperitoneal y requiere de una menor disección para el abordaje adrenal.^{2,5,9,10} El resto de las técnicas de abordaje han sido descritas para situaciones específicas y en general no se utilizan de forma rutinaria.

El objetivo del presente trabajo es mostrar la experiencia inicial en adrenalectomía lumboscópica en nuestra institución y comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura mundial.

MATERIAL Y MÉTODOS

De mayo del 2005 a noviembre del 2007 se realizaron seis adrenalectomías por vía lumboscópica (tres izquierdas y tres derechas), en cuatro mujeres y dos hombres, de 34 a 54 años de edad (promedio de 44 años). El procedimiento quirúrgico fue planeado para supuestos tumores benignos y los procedimientos fueron realizados por el mismo cirujano. Los diagnósticos preoperatorios en orden de frecuencia fueron tres adenomas no funcionales, dos adenomas productores de aldosterona y un feocromocitoma. Todos los pacientes fueron valorados por el Servicio de Endocrinología de nuestra institución realizándose un perfil funcional completo y fueron evaluados a través de una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal simple y contrastada, en el caso del feocromocitoma se realizó resonancia magnética nuclear donde se evidenciaba hiperintensidad de la lesión en fase T2. El estudio fue retrospectivo y se valoraron la técnica, complicaciones perioperatorias, manejo anestésico, dolor postoperatorio y estancia intrahospitalaria. Todos los pacientes fueron valorados por el cirujano al mes del procedimiento y por un endocrinólogo dos veces en los primeros seis meses posteriores a la cirugía.

Técnica quirúrgica

El paciente con feocromocitoma se preparó con bloqueo α y β adrenérgico; en todos los casos se utilizó una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) como profilaxis antibiótica. La cirugía fue realizada bajo AGB utilizando sevoflurano y fentanil. Se monitorizó el CO_2 en todos los procedimientos mediante capnógrafo y gasometrías sanguíneas periódicas. No se colocó sonda transuretral de manera rutinaria a los pacientes. El paciente se colocó en posición de lumbotomía lateral de la misma forma en que se coloca para una nefrectomía abierta, el cirujano y el camarógrafo se colocan detrás del dorso del paciente con el monitor de cerca y enfrente. Se realizó un abordaje abierto a través de

una incisión de mimi-lumbotomía de 3 cm de longitud por debajo de la punta de la doceava costilla. Los planos musculares son separados en el sentido de sus fibras sin cortarlos hasta llegar al retroperitoneo. Se diseña de manera digital el plano entre la *fascia transversalis* y el tejido adiposo pararenal tan amplio como se pueda. Se coloca un trócar de 10 mm sobre la cresta ilíaca a nivel de la línea axilar media. Un segundo trócar de 5 mm en el ángulo que forman la doceava costilla y los músculos paravertebrales lumbares y finalmente se coloca un trocar de balón auto-retenable en la mini-lumbotomía (*Figura 1*). Se realizó insuflación a 12 mmHg con CO_2 . El abordaje fue el mismo indistintamente del lado a tratar. Inicialmente se incidió la fascia de Gerota desde el diafragma hasta el pedículo renal identificado principalmente por pulso de la arteria renal. Del lado derecho la vena cava se identificó y se disecó en sentido cefálico hasta localizar la vena adrenal y del lado izquierdo se disecó el hilio renal identificando la vena renal y su afluente suprarrenal. Antes de la disección glandular se disecó ampliamente la vena adrenal y se clipó por triplicado antes de seccionarla. Para este momento se identificó la mayoría de la glándula, se liberó del diafragma, polo superior renal y peritoneo utilizando coagulación bipolar antes del corte para procurar un campo operatorio exangüe. La pieza quirúrgica se extrajo con una bolsa para espécimen laparoscópico a través de la mini-lumbotomía que sostuvo el trocar de balón auto-retenable. Para concluir se colocó un drenaje espirativo a través de una de las heridas de 5 mm. La aponeurosis de puertos de 10 mm se suturó con ac. poliglicólico 1-0 y resto con monofilamento absorbible 5-0 de manera intradérmica.

RESULTADOS

Se realizaron un total de seis procedimientos sin necesidad de convertir. Las características clínicas de los pacientes se resumen en el *cuadro 1*. El índice de masa corporal promedio en los pacientes fue de 26. El tiempo quirúrgico



Figura 1. Sitio de colocación de trócares para el abordaje lumboscópico.

Cuadro I. Características clínicas de los pacientes sometidos a adrenalectomía lumboscópica.

Px	Edad	Sexo	IMC	Características clínicas
1	34	M	24	NEM 2B con HAS y elevación en catecolaminas.
2	42	M	30	Tumor no funcional con hallazgo incidental.
3	43	F	30	Hipokalemia, alcalosis, hipernatremia y HAS secundaria.
4	54	F	24	Hipokalemia, alcalosis, hipernatremia y HAS secundaria.
5	45	F	27	Tumor no funcional con hallazgo incidental.
6	46	F	25	Tumor no funcional con hallazgo incidental.

NEM = Neoplasia endocrina múltiple. HAS = Hipertensión arterial sistémica.

Cuadro II. Correlación entre el diagnóstico preoperatorio, estudio de gabinete y resultado histopatológico.

Diagnóstico preoperatorio	Gabinete	Patología
Feocromocitoma	RMN SRD tumor de 2.2 x 2.5 cm	Feocromocitoma de 2 cm
Adenoma	TAC SRI tumor de 5 x 6 cm.	Mielolipoma de 12 x 6 x 3 cm (22 g)
Adenoma	TAC SRI tumor de 3 x 3 cm	Adenoma cortical de 4 cm
Adenoma	TAC SRI tumor de 3 x 2 cm	Adenoma cortical de 2.5 cm
Aldosteronoma	TAC SRD tumor de 2.7 x 2.2 cm	Adenoma cortical de 3 cm
Aldosteronoma	TAC SRD de 5 x 5 cm	Hiperplasia adenocortical (8.5 g)

TAC = Tomografía axial computarizada. RMN = Resonancia magnética nuclear. SRI = Suprarrenal izquierda. SRD = Suprarrenal derecha.

desde la introducción de los trócares al cierre de las heridas quirúrgicas fue de 160 a 360 min con un promedio de 206 min. El sangrado transoperatorio fue en promedio de 75 mL (50 a 100 mL), no se requirieron transfusiones. Todos los pacientes fueron sometidos a AGB con fentanil y sevoflurano. Para la analgesia postoperatoria se utilizó diclofenaco 75 mg IV el primer día y posteriormente paracetamol 500 mg VO cada 6-8 h por razón necesaria hasta el alta. El dolor se valoró mediante una escala visual análoga durante el internamiento teniendo un promedio de 2.8 puntos el primer día, 2.1 puntos el segundo día y 1.8 puntos el tercer día. El promedio de estancia intrahospitalaria fue de dos días y el drenaje se retiró a las 24 h del procedimiento en la mitad de los casos. No existieron complicaciones transoperatorias ni postoperatorias.

Los diagnósticos histopatológicos fueron tres adenomas corticales con un rango en tamaño de 4 a 2.5 cm, un mielolipoma de 12 x 6 cm, hiperplasia adenocortical y un feocromocitoma de 2 cm (*Cuadro II*).

El seguimiento se dio a las 4 y 12 semanas del procedimiento, sin evidencia de recidiva de la enfermedad de base, los pacientes con tumores funcionantes se encuentran en seguimiento por el Servicio de Endocrinología.

DISCUSIÓN

El abordaje transperitoneal fue el primero descrito y continúa siendo la técnica más popular¹ probablemente por ser el que provee de un espacio de trabajo más amplio, permite la clara identificación de las referencias anatómicas y una mejor identificación de las posibles lesiones incidentales. Sus desventajas son la necesidad de movilización visceral y una difícil separación de las asas intestinales con el consecuente riesgo de lesión a las mismas. Los órganos in-

traperitoneales como intestino, estómago y bazo son rara vez dañados por el abordaje retroperitoneal, pero el daño a la cola del páncreas es posible especialmente en la adrenalectomía izquierda.^{2,10} Este puede ser disminuido mediante el uso de coagulación bipolar o uso de bisturí harmónico.¹¹

Una ventaja del abordaje retroperitoneal es el acceso directo al pedículo vascular de la glándula suprarrenal. Los gestos más importantes durante la adrenalectomía son eminentemente vasculares. Durante la adrenalectomía derecha el primer paso es identificar la arteria renal y la disección progresa a través de la cara lateral de la cava inferior hasta la vena adrenal que deja en un aspecto superomedial a la glándula. Durante la adrenalectomía izquierda la vena adrenal cruza de manera oblicua hacia la vena renal desde su cara inferomedial.⁵

Con respecto a la absorción de CO₂, ésta se supone es mayor durante el abordaje retroperitoneal; sin embargo, aún no disponemos de estudios concluyentes al respecto.¹²

El dolor de hombro que se presenta después del abordaje transperitoneal es raro por la vía retroperitoneal.² Las contraindicaciones para la adrenalectomía retroperitoneal son principalmente relacionadas a la falla respiratoria severa y neumotórax asociado a enfisema. En el caso de la obesidad, lejos de ser una contraindicación como se consideraba anteriormente, se ha demostrado que pacientes con estas características son los más beneficiados con un abordaje de mínima invasión por sus características intrínsecas en comparación con la morbilidad de la cirugía abierta. Las series revisadas en este trabajo refieren un menor tiempo quirúrgico por vía retroperitoneal que por vía abierta, esto se puede explicar por el acceso más rápido al retroperitoneo sin movilizar órganos intraabdominales.^{2,10}

En términos de morbilidad las series publicadas tanto de abordaje transperitoneal como lumboscópico son equiva-

Cuadro III. Experiencia en adrenalectomía laparoscópica.

Referencia	Qx	Técnica	Tiempo Qx (rango min)	Sangrado (mL)	Tamaño promedio (cm)	EIH	Conversiones (%)	Complicaciones (%)
Salomon ²	115	RP	118	77	3.1	4	0	14
Nash ³	40	RP	200	232	1.7	4.4	0	0
Takeda ⁴	11	RP	248	151	1.7	-	-	1
Rubinstein ⁵	57	RP/TP	130/126	50/50	-	1/1	2.5/3.2	4/0
Salomon ¹⁰	21	RP	116	140	3.8	3.4	0	5
Soulié ¹¹	52	RP	200	80	-	5	1.9	17.2
Zhang ¹⁴	800	RP	45 ± 19	25	2.7	5.6	0.1	1.5
Castillo ¹⁵	110	TP	94.2	116	4.2	2.5	0.9	2.7
Nuestro estudio	6	RP	206	75	4.4	2.3	0	0

Qx = Cirugías. EIH = Estancia intrahospitalaria.

lentes (*Cuadro III*). Se reportan en el abordaje retroperitoneal como complicaciones transoperatorias: daño a vasos renales accesorios, daño a vena cava inferior y fragmentación de la glándula en menos de 2% de los casos. En el postoperatorio: infección de la herida quirúrgica y hematoma en menos 5% de los casos y consideradas como menores en los estudios publicados.^{2,11}

La tasa de conversión de ambos procedimientos es equivalente y se estima de un 0-17%.^{2,11} Las mayores causas de conversión fueron sangrado debido a lesiones venosas, dificultad en la disección y adherencias a tejidos vecinos.^{2,4,10,11,13}

Según las series publicadas se requieren un promedio de 20 procedimientos para tener una adecuada curva de aprendizaje y llegar a un tiempo quirúrgico de 200 min con una tasa de conversión menor a 4%.¹¹

Nuestro trabajo representa la primera experiencia reportada en adrenalectomía lumboscópica en nuestro país. Los estudios previos publicados en México se refieren exclusivamente al abordaje transperitoneal.¹⁶⁻¹⁸ Esta técnica ha demostrado ser eficaz, reproducible y segura para el manejo de lesiones benignas de la glándula suprarrenal.

CONCLUSIÓN

La adrenalectomía lumboscópica es un procedimiento seguro, efectivo, mínimamente invasivo y reproducible para pacientes con lesiones benignas de la glándula suprarrenal y provee de un acceso directo para control vascular. Probablemente el abordaje retroperitoneal sea la puerta de entrada del urólogo hacia el liderato en el manejo quirúrgico de esta glándula eminentemente retroperitoneal. La adrenalectomía laparoscópica es el estándar de oro para lesiones benignas menores a 8 cm por el tiempo quirúrgico empleado, su tasa baja de complicaciones, disminución en el tiempo de estancia intrahospitalaria y disminución en el costo social, adicionalmente las ventajas estéticas pueden tomarse como otra ventaja a considerar.

BIBLIOGRAFÍA

- Gagner AA. Laparoscopic Adrenalectomy. *Brit J Surg* 2004; 91: 1259-74.
- Salomon L, Soulié M, Mouly F, Saint A, Cicco E, Abbou CC, et al. Experience with retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in 115 procedures. *J Urol* 2001; 166: 38-41.
- Nash PA, Leibovitch I, Donohue JP. Adrenalectomy via the dorsal approach: a benchmark for laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 1995; 154: 1652-4.
- Takeda M, Go H, Watanabe R, Kurumada S, Obara K, Takahashi E, et al. Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for function adrenal tumors: comparison with conventional transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 1997; 157: 19-23.
- Rubinstein M, Gill I, Aron M, Kilciler M, Meraney AM, Finelli A. Prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Urol* 2005; 174: 442-5.
- Basso N, De Leo A, Fantini M, Genco A, Rosato P, Spaziani E. Laparoscopic directsupragastric left adrenalectomy. *Am J Surg* 1999; 178: 308-10.
- Bennet IC, Ray M. Hand-assisted laparoscopic adrenalectomy an alternative minimal invasive surgical technique for the adrenal gland. *ANZJ Surg* 2000; 72: 801-5.
- Gill IS, Meraney A, Thomas JS, Tak SG, Novick A, Lieberman I. Thoracoscopic transdiaphragmatic adrenalectomy the initial experience. *J Urol* 2001; 165: 1875-81.
- Lang B, Fu B, OuYang JZ, W Bao-Jun, Zhang GX, Zhang J. Retrospective comparison of retroperineoscopic versus open adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Urol* 2008; 179: 57-60.
- Salomon L, Rabii R, Soulié M, Mouly P, Hoznek A, Abbou CC, et al. Experience with retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Urol* 2001; 165: 1871-4.
- Soulié M, Mouly P, Caron P, Seguin P, Vazzoler N, Escourrou G, et al. Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy: Clinical experience in 52 procedures. *Urology* 2000; 56: 921-5.
- Ng CS, Gill IS, Sung GT, Whalley D, Graham R, Schmeizer D. Retroperitoneoscopic surgery was not associated with increased carbon dioxide absorption. *J Urol* 1999; 162: 1268-972.

13. Gasman D, Droupy S, Koutani A, Salomon P, Atiphon J, Abbou CC, et al. Laparoscopic adrenalectomy: the retroperitoneal approach. *J Urol* 1998; 159: 1816-20.
14. Zhang X, Fu B, Lang B, Zhang J, Xu K, Hong-Zhao L, et al. Technique of Anatomical retroperitoneoscopic adrenalectomy with report of 800 cases. *J Urol* 2007; 177: 1254-7.
15. Castillo O, Cortes O, Kerebe M, Pinto I, Arellano L, Russo M. Adrenalectomía laparoscópica: lecciones aprendidas en 110 procedimientos consecutivos. *Rev Chi de Cirug* 2006; 58: 175-80.
16. Herrera F, Torres G, Gamino R, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. La adrenalectomía laparoscópica en una institución mexicana. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 399-404.
17. Feria MA, López F, Castillo G. Adrenalectomía laparoscópica vs adrenalectomía abierta: Resultados de un estudio comparativo y prospectivo. *Bol Col Mex* 2007; 22: 6-9.
18. Shucheib CS, Mondragón SA, Chousleb K, Perez XN. Resección laparoscópica de un mielolipoma de glándula suprarrenal: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Cir Ciruj* 1998; 66(4): 151-4.



Bloqueo androgénico completo intermitente para el manejo del cáncer metastásico de la próstata

Luis Rodríguez-Gutiérrez,* Eliseo Portilla-de Buen,†
David García-Martínez,‡ Caridad Aurea Leal-Cortés,§ Filiberto Preciado-Preciado||

RESUMEN

Objetivos: Evaluar control de la enfermedad, calidad de vida y costo de medicamentos, en pacientes con cáncer de próstata (CaP), tratados con bloqueo androgénico completo intermitente (BACI) mediante análogo LHRH trimestral y antiandrogénico. **Pacientes y método:** Cohorte de nueve pacientes con CaP, manejados de 1998 a 2007 con BACI. Evaluamos Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), antígeno próstata específico total (APE), ultrasonido transrectal con biopsias y estadio clínico, deseo sexual (DS), fuerza muscular (FM) y testosterona total (T). El costo de medicamentos fue a precios en farmacia. **Resultados:** Los promedios de APE y suma de Gleason fueron en promedio 36.9 ng/mL y 7 antes del tratamiento. En los dos primeros ciclos, el APE disminuyó a 3.39 ng/mL, el IPSS mejoró 13 puntos. Los periodos sin tratamiento se acortan progresivamente; durante esos periodos, apreciamos recuperación de testosterona en 89%, del DS en 67% y FM en 88% de los pacientes, con progresión de APE a seis años, en 22%. El costo anual por paciente fue de \$45,882.00 (\$4,171.09 dólares). Se ahorró 57% con BACI. **Conclusiones:** Nuestro estudio clínico, como otros en la bibliografía revisada, indican que BACI permite el control del CaP, con mejor calidad de vida, disminución de efectos colaterales y costo.

Palabras clave: Cáncer, próstata, supresión, intermitente, andrógenos, costo, medicamentos.

ABSTRACT

Objetivos: To evaluate illness control, quality of life (QOL) and drugs cost, on Prostate Cancer (CaP) patients, treated by Intermittent Complete Androgen Blockade (BACI), with three-monthly injection LHRH analogue and antiandrogen. **Patients and methods:** A Cohort of 9 CaP patients, treated from 1998 to 2007 with BACI, was evaluated with International Prostate Symptoms Score (IPSS), total Prostate Specific Antigen (APE), transrectal ultrasound with biopsies and clinical stage, sexual desire (DS), muscle strength (FM), total Testosterone (T). Drug cost was to pharmacy prices. **Results:** Initially, means APE level was 36.9 ng/mL and Gleason score of 7. Within first two cycles of treatment, APE decreases to 3.39 ng/mL, IPSS improve 13 points. During off phase of medication, that decreased progressively, we appreciated recovery of: Basal testosterone levels (89%), DS (67%) and FM (88%) on patients. A 6 years APE progression was 22%. Annual cost of each patient medication was \$45,882.00 (\$4,171.09 USA dollars). We saved 57% of cost. **Conclusions:** Our clinical study, like others in the bibliography reviewed, shown that BACI is feasible to control of CaP, with better QOL and less collateral effects and cost.

Key words: Prostate, cancer, intermittent, androgens, suppression, cost, medication.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la próstata (CaP) es por su incidencia y prevalencia un problema relevante para la salud pública, con cambios importantes en su perfil epidemiológico. En los Estados Unidos, con 296 millones de habitantes en el año

2004, el cáncer ocupó el segundo lugar como causa de muerte (23.1%), por debajo de las enfermedades del corazón (27.2%). La mortalidad por CaP fue de 9%, frente a 9% de mortalidad por cáncer de colon y recto (CaCR) y 31% por cáncer de pulmón y bronquios (CaPB). La incidencia anual para el CaP fue de 29%, es decir, 170 x 100,000 Ha

* Urologo. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara. Jalisco. † Doctor en Ciencias. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara. Jalisco. ‡ Maestro en Ciencias. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara. Jalisco. § Doctor en Ciencias. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara. Jalisco. || Urologo. Servicios Médicos Especializados. Guadalajara, Jalisco.

(170×10^5), frente a 15% (90×10^5) para el CaPB y de 10% (65×10^5) para el CaCR. La probabilidad de tener un CaP, durante el curso de la vida fue de 1 a 6; de 1 a 12 para el CaPB y de 1 a 17 para el CaCR.^{1,2} En el año 2000 el CaP representó el 14.8% de todos los casos nuevos de cáncer.³ La supervivencia a cinco años, fue del 69% en 1977 y es del 99 al 100% en el año 2002.⁴

En la Unión Europea, con 492.8 millones de habitantes en el año 2006, se esperan 2.6 millones de pacientes nuevos con CaP, que representa 11% de los cánceres en el hombre y es responsable de 9% de las muertes por cáncer. A nivel mundial, se aprecie que el CaP representa 15% de todos los cánceres en el sexo masculino. En los países desarrollados como Suecia, es 36.8% y de 4% para los países en vías de desarrollo.⁴ En México, el cáncer representó en el año 2004 la 3a. causa de mortalidad (24.6×10^5), después de la diabetes (63×10^5) y de las enfermedades del corazón (50×10^5). El cáncer de la próstata es la primera causa de muerte por neoplasias malignas en el hombre (15×10^5), por encima del CaPB (14.8×10^5) y de CaCR (8.6×10^5).⁵

La incidencia de CaP en estadios avanzados ha disminuido y el cáncer localizado se ha incrementado. De los casos diagnosticados de 1992 a 1999, 86% fueron de enfermedad localizada o regional al momento del diagnóstico.⁶ En nuestro país la tendencia es similar.

El CaP muestra alta prevalencia, con ocho a 15 años de supervivencia después de tratamiento radical.⁷ Durante este tiempo los pacientes son sometidos a diversos tratamientos, sufren las consecuencias de los mismos y de la enfermedad.^{3,8,9} El costo de la atención se vuelve importante.

Para el cáncer de la próstata localmente avanzado y diseminado, con manejo hormonal se obtiene mejoría subjetiva y objetiva en el 80% de los pacientes, con supervivencia global de 23 a 37 meses^{4,8,10} y supervivencia libre de progresión de 12 a 33 meses.^{8,10} Al final, el tumor se torna andrógeno independiente y más de 50% de los pacientes recaen en los siguientes dos años.^{8,11} Con bloqueo androgénico completo continuo (BACC) hay mejoría marginal en la supervivencia, sin embargo, los efectos colaterales afectan la calidad de vida. Los pacientes sufren déficit en las funciones cognitivas (disminución de memoria en humanos y en animales, baja densidad sináptica del hipocampo, disminución de memoria y capacidad de aprendizaje),¹² bochornos, sudoración nocturna, ginecomastia, disminución de la libido y la potencia sexual, anemia, disminución de la masa y fuerza muscular, osteoporosis, alteración del perfil de lípidos, aumento de peso y tendencia a disminuir la sensación de bienestar entre otros.^{4,11,13,14} Además del costo del tratamiento.¹⁵

Estos efectos indeseables que son permanentes en pacientes sometidos a castración quirúrgica, pueden ser reversibles, con la castración química, sobre todo con la supresión intermitente de andrógenos (IAS), que parece ser efectiva para control de la enfermedad, con menos efectos indeseables en los periodos de retiro del tratamiento. En comparación con BACC, se mejora la calidad de vida y disminuye el costo.^{8,16}

El objetivo del trabajo es evaluar el control de la enfermedad, la calidad de vida y el costo del tratamiento, en pa-

cientes con CaP, avanzado y con metástasis óseas, manejados con bloqueo completo intermitente de andrógenos (BACI), mediante análogo LHRH y antiandrógeno, manejo iniciado en una época en la que IAS, se consideraba aún en fase experimental; sin embargo, sustentado en el conocimiento de la biología celular, estudios experimentales en animales y estudios clínicos en humanos.

Bases a nivel molecular

La respuesta de los pacientes con CaP al manejo hormonal, depende del comportamiento de las células de la próstata: epiteliales, intermedio proliferativas, basales y neuroendocrinas, en relación con su sensibilidad, dependencia o independencia a los andrógenos.¹⁷ Los receptores de la membrana celular para hormonas esteroideas funcionan como inhibidores en ausencia de hormona y como estimuladores cuando están ligados a la misma. Interactuando con su ligando, activan la transcripción, dirigen la hiperacetilación de histonas y favorecen el armado del complejo de iniciación en el ADN.¹⁸ Al ser activados los receptores androgénicos (RA), se fijan al núcleo celular, estimulan el crecimiento y bloquean la regresión de la próstata. Las terapias de supresión de andrógenos, pueden eliminar estos receptores del núcleo celular.¹⁹

Aun cuando el cáncer puede provenir de cualquier célula del compartimiento epitelial, las células intermedias intervienen en la génesis de la neoplasia, al expresar el receptor c-met del factor de crecimiento del hepatocito, involucrado en la motilidad y proliferación celular, morfogénesis, regeneración tisular y en la transformación maligna. Estas células son numerosas en las áreas de atrofia inflamatoria proliferativa de la próstata, considerada como lesión premaligna. Las células generadas por el fenotipo exocrino, que no expresen los marcadores celulares c-met o K5, responderán a la privación de andrógenos, no así, los generados en células progenitoras o intermedias.^{18,19}

Estudios en animales

Trachtenberg, en 1987, trabajando con el modelo Dunning R3327H de CaP, observó mejor respuesta a la castración que a la administración intermitente de testosterona, en tumores andrógeno sensibles, pero no andrógeno dependientes.^{8,10,15} En el modelo de trasplante sucesivo del tumor mamario andrógeno dependiente Shionogi, en ratones macho, se retarda la emergencia de andrógeno independencia, al ser expuesto el tumor a etapas de privación y exposición a andrógenos.^{8,10,15} El fenotipo de células andrógeno independientes se asocia a crecimiento progresivo del tumor, expresión del gene TRPM-2 de Clusterina y bcl-2 cerca del núcleo, aparición de formas quiméricas o truncadas y activas de RA que se incrementa 30 veces en el citoplasma, y no en el núcleo²⁰ e inhibición de los pasos iniciales de la apoptosis en respuesta a la castración.^{10,15} Bajo supresión continua de andrógenos, las células cancerosas se adaptan y se induce hormono independencia en 50 días, contra 150 días en los manejados con terapia intermitente.^{8,11} El

reemplazo de testosterona, después de la apoptosis inducida por castración, favorece la regeneración de células diferenciadas, con potencial para apoptosis.¹⁰ La administración y retiro de la terapia hormonal, retarda la emergencia de andrógeno independencia. Con BACI se aprecia incremento de las células troncales de 0.8% de la población total en el tercer ciclo, a 47% en el cuarto. La conversión a andrógeno independencia aparece cuando la población de células troncales andrógeno independientes alcanza 33-50% del compartimiento celular.^{8,10,15}

En cuatro grupos de ratones atímicos castrados, implantados con la línea LNCaP humana,^{8,10,15} se apreció alargamiento en tres veces, el tiempo de emergencia de andrógeno independencia (determinada por niveles séricos de APE y expresión de ARNm), en los manejados con administración intermitente de testosterona. Los niveles de APE en castrados, aumenta siete veces por encima de los niveles previos a la castración, mientras que en los sometidos a reemplazo con testosterona de manera intermitente, la elevación fue de 1.9 veces.

Experiencia clínica inicial

Klotz, en 1987, describió una serie de 20 pacientes con CaP metastásico, manejados con Dietilestilbestrol (DEB) y Flutamida, por 30 meses en promedio. Doce de 20 pacientes recidivaron ocho meses después de suspendido el tratamiento. Todos respondieron nuevamente a la administración del mismo. La potencia sexual reapareció en nueve de diez, durante el periodo de tiempo sin la medicación. Goldenberg, en 47 pacientes: D2 = 17, D1 = 10, C = 19, B2 = 2, A = 2, manejados con acetato de Ciproterona más DEB o análogo LHRH, por seis meses, les suspende el medicamento al alcanzar el nadir de APE de 4 ng/mL. Lo reinicia al alcanzar 10 a 20 ng/mL de APE. El tiempo de seguimiento fue 125 semanas, con periodo libre de tratamiento de 41-45%. En los pacientes con tumores de bajo grado y estadios tempranos, el tiempo para andrógeno independencia fue más prolongado, de 15 a 57 meses. En un reporte ulterior Goldenberg SL y cols. En 87 pacientes seguidos en promedio por 65.5 meses (40-126), 26 progresan a andrógeno independencia después de 32 meses y 13 fallecieron por CaP a 48 meses. En los que completaron de uno hasta cinco ciclos de tratamiento, se aprecia acortamiento de los ciclos y disminución del tiempo sin tratamiento de manera progresiva.¹⁰ La supresión intermitente de andrógenos, prolonga hasta tres veces el tiempo para la inducción de andrógeno independencia, en comparación con el bloqueo continuo. Finalmente 23 pacientes progresaron a andrógeno independencia, enfatizando que IAS no fue curativo por sí solo.^{10,15}

MATERIAL Y MÉTODO

Fue analizada una cohorte de nueve pacientes con CaP comprobado histológicamente, en estadio clínico T3-T4 Nx M1b, conforme a la clasificación TNM, versión 1997, de la Unión Internacional Contra el Cáncer,²¹ manejados de 1998

a 2007, desde el momento de establecer el diagnóstico, con BACI, mediante el análogo LHRH: Acetato de Leuprolide 3.75 mg, aplicado cada mes, sustituido por el de 11.25 mg para aplicación trimestral, a partir del año 2000, además del Antiandrogénico: Bicalutamida, 50 mg diario.

A los pacientes se les evaluó con historia clínica, cuantificación de síntomas de tracto urinario inferior con el Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS),²² cuantificación de antígeno próstata específico total (APE), ultrasonido transrectal con biopsias de próstata, rastreo óseo con tecnecio⁹⁹(ROT), tomografía axial computarizada (TAC), cuantificación de testosterona total con la técnica de quimioluminiscencia (TT).²³ El deseo sexual (DS) se evaluó mediante la pregunta: ¿Siente deseo de tener relaciones sexuales con su pareja?, con respuesta: Sí o No. La fuerza muscular (FM) se valoró mediante la pregunta: ¿Se siente con la suficiente fuerza para realizar sus actividades de la vida diaria? Con respuesta: Sí o No.

El seguimiento se realizó cada tres meses con énfasis en evaluación de IPSS, DS, FM, cuantificación de APE, niveles de TT y anualmente ROT y TAC.

Cada ciclo comprendió:

1. La fase de tratamiento, que duró hasta alcanzar el nivel nadir de APE, definido como el promedio de dos determinaciones sucesivas de APE por debajo de 4 ng/mL, a partir del cual se suspendió la medicación.
2. La fase de observación, con reinicio del tratamiento, después del tercer incremento sucesivo de APE, a partir del nadir. El costo de los medicamentos, se tomó de los precios al público en farmacia.

- **Metodología de análisis estadístico:** Utilizamos prueba de T apareada de rangos señalados de Wilcoxon para evaluar diferencia de medias en el IPSS, los niveles de APE y TT, antes y después del tratamiento; ANOVA para determinar diferencia entre grupos; Ji cuadrada para las variables DS y FM y Rho de Spearman para analizar correlación entre niveles de TT, con el DS y la FM.

RESULTADOS

La edad promedio fue de 68.7 años con rango de 63 a 74 años; La suma de Gleason en biopsias, de 7 en promedio. Por estadio clínico, fueron siete pacientes T3NxM1b y dos T4NxM1b. El nivel inicial de APE fue de 36.9 ng/mL en promedio, rango de 6.87 a 102 ng/mL (*Cuadro I*).

De los nueve pacientes: Todos completaron dos ciclos, cuatro de los nueve, tres ciclos y dos de los nueve han completado cuatro ciclos. El nadir de APE en los primeros dos ciclos mostró diferencia significativa con el nivel pretratamiento de APE ($p = 0.007$ y 0.008). No hubo diferencia significativa en la cifra de nadir alcanzado, entre cada uno de los cuatro ciclos de tratamiento ($P = 0.680$). En el primer ciclo, el tiempo para el nadir fue de 10.5 meses y el tiempo libre de tratamiento fue de 72.3. No hubo diferencia significativa en los tiempos para alcanzar el nadir ($P = 0.78$), ni para llegar a las tres elevaciones ($P = 0.307$), entre cada

Cuadro 1. Características generales de los pacientes con CaP.

Nº	Edad en años Gleason	Grado de (TNM,1997)	Estadio clínico APE ng/mL	Nivel inicial de
1	72	7	T3NxM1b	6.87
2	68	7	T3NxM1b	38
3	65	7	T3NxM1b	8.8
4	74	8	T3NxM1b	44
5	63	7	T3NxM1b	36
6	71	8	T4NxM1b	102
7	67	7	T3NxM1b	23
8	70	7	T3NxM1b	56
9	69	8	T4NxM1b	18
	Promedio = 68.7 años	Promedio suma Gleason = 7		Promedio = 36.9

Cuadro 2. Niveles de APE duración de los ciclos con y sin tratamiento.

Ciclo	Nº pacientes	Nadir de APE ng/ml	Tiempo Promedio (meses) el nadir con Tx	Tiempo Promedio (meses) para 3/v nadir sin Tx	Tiempo Promedio (meses) total ciclo con y sin Tx
Ciclo 1	9	3.3	10.5	18.1	28.6
Ciclo 2	9	3.58	10.1	16.9	27
Ciclo 3	4	3.5	12.5	14.6	27.1
Ciclo 4	2	3.2	13	12.6	25.6
Tiempo con tratamiento			46.1		
Tiempo sin tratamiento				62.2	
Tiempo de seguimiento total					108.3

Tx: tratamiento. 3/v: tres elevaciones sucesivas a partir del nadir.

uno de los cuatro ciclos; sin embargo, los tiempos sin tratamiento, se acortan progresivamente (*Cuadro II*).

El seguimiento de los pacientes fue de 108.3 meses (nueve años) en total, para dos pacientes que completaron cuatro ciclos y de 6.8 años (82.7 meses) para cuatro que completaron tres ciclos. Tres pacientes fallecieron después del segundo ciclo, dos por progresión de CaP (56 y 58 meses después del inicio del tratamiento) y uno por infarto agudo del miocardio, sin evidencia de progresión bioquímica.

El IPSS disminuyó 13 puntos con el tratamiento ($P = 0.001$). Entre los ciclos con y sin tratamiento el IPSS no se modificó significativamente ($P = 0.684$ a 0.951). Los niveles de TT disminuyeron después de tres a seis meses, con el tratamiento en todos los pacientes, respecto al nivel pretratamiento ($P = 0.001$), y se recuperó al nivel basal en 89% de los pacientes, durante la fase de suspensión del BACI (P de la diferencia = 0.98) (*Cuadro III*).

El DS desapareció en todos los pacientes, entre los tres a seis meses del tratamiento, en comparación con los datos iniciales, en todos los ciclos ($P = 0.004$) y mostró recuperación después de 5.7 meses sin tratamiento,

en seis de nueve pacientes, en los primeros dos ciclos, en 3 de 4 para el tercero y en 1 de 2 para el cuarto ciclo (P de la diferencia = 0.58). La disminución de la FM se apreció en los nueve pacientes durante las fases de tratamiento, en comparación con la percepción previa al mismo ($P = 0.008$) y se recuperó después de 15 semanas del retiro del mismo, en 88%, para los dos primeros ciclos, en 100% para el ciclo 3 y en 100% para los pacientes que han alcanzado cuatro ciclos completos, sin mostrar diferencia con la percepción antes del tratamiento ($P = 0.74$). Los niveles bajos de TT durante las fases de tratamiento se correlacionaron con disminución del DS ($Rho = 1$) y disminución de la FM ($Rho = 0.57$).

El costo mensual de ambos medicamentos (Acetato de Leuprolide + Bicalutamida 50 mg) es a precios actuales de \$3,823.50. El primer ciclo de tratamiento costó \$40,115.25 por paciente y, el tiempo sin tratamiento significativo dejar de erogar \$60,055.53 por paciente (59.95%). Con el esquema de manejo de BACC, para los pacientes que completaron cuatro ciclos de tratamiento, con 108.3 meses (nueve años) de seguimiento, se hubiesen erogado \$414,085.05 (\$37,644.095 dólares) por paciente. Con el

Cuadro 3. Evolución clínica y de calidad de vida de los pacientes.

Ciclos	Puntos PSS promedio	Testosterona pr o medio en ng/dL		Deseo sexual: Si		Pérdida fuerza muscular: Si						
	Inicial	c/t	s/t	Inicial	c/t	s/t	Inicial	c/t	s/t	Inicial	c/t	s/t
1	23	10	12	560	87	502	7/9	0/9	6/9	No	9/9	8/9
2		13	13		152	497		0/9	6/9		9/9	8/9
3		11	10		94	435		0/4	3/4		4/4	4/4
4		14	17		101	456		0/4	1/2		2/2	2/2

ct: con tratamiento, st: sin tratamiento.

Cuadro V. Análisis comparativo del impacto del costo por medicamentos en la economía del paciente.

Concepto	México (dólares, USA).	Estados Unidos (dólares, USA).
Ingreso anual por habitante (IAH)	7,870.00*	37,500.00*
Gasto en salud por habitante	424.00**	6,096.00**
Orquidectomía bilateral	1,500.00 = 19% de IAH	2,500.00 – 3,000.00 ^e = 8% IAH
Tratamiento con DEB/año/paciente	433.00 = 5.50% de IAH	135.00 ^g = 0.36% de IAH
Bloqueo androgénico total/año/paciente	4,171.09 = 53% de IAH	9,000.00 ^g = 24% de IAH

DEB: DEB

* The World Bank statistics (Estadísticas del Banco Mundial).

** The World Health Organization Statistics (Organización de las Naciones Unidas).

esquema de terapia intermitente se erogaron, \$176,263.35 (\$14,688.62 dólares) en 46.1 meses se ahorra 57.4% del gasto por paciente.

DISCUSIÓN

Los diversos estudios sobre tratamiento con IAS son heterogéneos (*Cuadro IV*), emplean esquemas que incluyen análogos LHRH y antiandrogénico, en combinación o solos,^{7,8,10,11,24-28} análogos de aplicación trimestral,⁷ incluyendo nuestra serie. La edad de los pacientes varía de 67 a 68.5 años en promedio (68.7 en nuestros pacientes), con rangos de 41 a 92 años.^{14,29} Por estudio clínico, incluyen pacientes con CaP metastásico y localmente avanzado,^{7,8,10,11,14,24,26,28} pacientes con neoplasia localizada,^{7,25,27} en recidiva comprobada con biopsias, después de radioterapia,^{7,14,25-27,28} o falla bioquímica después de cirugía radical o crioterapia^{7,14,25,26} y terapia con ultrasonido de alta frecuencia (HIFU).⁷

Durante los ciclos terapéuticos, el criterio para dejar de administrar el tratamiento y reiniciarlo es variable, y se sustenta en la evolución clínica,^{7,8} evaluación de la extensión tumoral con estudios de gabinete^{7,8} y, sobre todo, por el comportamiento del APE,^{7,8,10,14,16,25-29} tal y como lo hicimos en nuestros pacientes, que albergaron CaP metastásico.

Los niveles de APE inicial antes de IAS, el nadir alcanzado con la terapia hormonal y los niveles para suspender y reiniciar el tratamiento en los ciclos de manejo, son en general más elevados en los pacientes con CaP localmen-

te avanzado o metastásico, que en los pacientes con CaP localizado y en los que presentan recurrencia bioquímica o local, después de prostatectomía radical, radioterapia, crioterapia o HIFU.^{7,14,25,28} El nivel nadir de APE para suspender el tratamiento y el nivel para reiniciarlo se incrementan conforme avanzan los ciclos,^{7,14} en otros casos es menor al iniciar el nuevo ciclo, conforme los ciclos progresan.^{10,29} Se sugiere que en pacientes con APE inicial > 20 ng/mL se reinicie terapia en cifras de 10 a 20 ng/mL, y entre 5 a 15 ng/mL para aquellos con nivel inicial entre 10 a 20 ng/mL. En pacientes con falla a tratamiento radical, se recomienda reiniciar bloqueo con cifras de 4 a 6 ng/mL.^{15,29} En nuestros pacientes, el nadir de APE para suspender el tratamiento fue de 3.39 ng/mL en promedio y para reiniciarlo de 8.37 ng/mL.

El grado de diferenciación conforme la calificación de Gleason no muestra diferencia entre los grupos de pacientes seleccionados para ser tratados con IAS,^{7,28} o en la duración del periodo libre de tratamiento.²⁹

En general, la duración de los ciclos se acortan progresivamente, lo mismo que los periodos libres de tratamiento en cada ciclo que van de 68 a 44% del tiempo de seguimiento.^{7,8,10,11,14,16,25-29} El tiempo libre de tratamiento en los ciclos es más corto en pacientes con CaP localmente avanzado o metastásico en comparación con los pacientes con enfermedad localizada,^{8,16,29} como se apreció en nuestra serie, aun cuando en otras no resulte evidente.⁷

Progresión y muerte por CaP tratados con IAS

La progresión bioquímica a andrógeno independencia varía de 2 a 28%, en periodos de 13.5 a 60 meses, con menor tiempo para la progresión en pacientes con tumores en estadios más avanzados, al inicio del tratamiento. La mortalidad por CaP se reporta en 0.13 a 18%.^{7,8,10,11,14,16,25-29} En nuestros pacientes, 66% sobrevivieron a 82.7 meses y 22% 108.3 meses y sin evidencia de progresión a andrógeno independencia.

De la Taille y cols. refirieron sobrevida sin progresión bioquímica a cinco años de 68%, correlacionada a: el grado de Gleason (= 7 = 72.8% y = 8 = 38.3%), el estadio (N0M0 = 93.1% y N1M1 = 52%), la duración de la etapa sin tratamiento en el primer ciclo (= 1 año = 54.8% y = 1 año = 90.1%) y la edad del paciente (= 70 años = 53.1% y = 70 años = 81.7%). Estos cuatro factores se consideran predictivos para falla bioquímica, la cual es independiente del antiandrogénico y/o análogos LHRH como monoterapia o en combinación utilizados.²⁸ La sobrevida a cinco años sin metástasis fue 93% para los pacientes tratados inicialmente sólo con BACI y 89.4% para el grupo con recurrencia después de Rt o RB, tratados con BACI,²⁸ con tiempo promedio para progresión de más de cinco años. Por ende, BACI puede ser una opción viable, para pacientes que presentan recurrencia bioquímica o local, con sobrevida favorable a largo plazo^{14,16} y con menos efectos colaterales, frente a BACC,¹⁰ con aplicación, además, para pacientes con CaP metastásico, como tratamiento hormonal de segunda línea.⁷

Son pobres candidatos a IAS, pacientes con tumores de gran volumen, numerosos ganglios linfáticos tomados, nivel inicial de APE > 100 ng/mL o incrementos mensuales de > 5 ng/mL y pacientes con dolor óseo severo.⁷ El grado de Gleason se correlacionó con el tiempo libre de tratamiento en 20 pacientes con CaP avanzado manejados con BACI. De los marcadores tumorales, sólo Ki-67 se modificó significativamente durante el seguimiento, no así el índice de apoptosis, P53, bcl-2. Estos marcadores no tuvieron valor para seleccionar a los pacientes para BACI.^{30,31}

En pacientes con CAP manejados con IAS, la histopatología no revela modificación significativa del grado de Gleason, en la apoptosis, ni en el índice de proliferación, después de su recuperación a valor inicial, en el primer ciclo. Los receptores androgénico a nivel del núcleo, muestran sobreexpresión y amplificación. El tumor se adapta a proliferar ante niveles bajos de andrógenos en los ciclos subsecuentes. Ello implica la necesidad de modificar los mecanismos de proliferación y no sólo los niveles de andrógenos, ya que el comportamiento biológico parece definirse a etapas tempranas del inicio del tumor.³² Estudios recientes señalan la importancia de la activación de las células neuroendocrinas, para el estado hormona refractario del CaP, a través sustancias como cromogranina A, que favorecen la inmortalización e inhiben la apoptosis.^{21,33} Se ha sugerido que desde su inicio, los tumores contienen células andrógeno dependiente e independiente. La selección clonal y la

adaptación son importantes para generar estado de andrógeno independencia sobre todo bajo bloqueo androgénico continuo¹⁵, el cual induce apoptosis inicialmente y después de tres a seis meses, ésta no es significativa.

Calidad de vida

La calidad de vida es mejor en pacientes tratados con IAS en comparación con los manejados con BACC. En la serie de 49 pacientes, 27 de 31 (85%) recuperaron niveles normales de testosterona en 16 semanas y mejoró la función sexual.⁸ En la serie de Spry, el tiempo de recuperación de niveles normales de testosterona fue de 9.5 meses y la duración del periodo libre de tratamiento para iniciar el segundo ciclo fue de 23.5 meses. La recuperación del nivel de testosterona se asoció a mejor calidad de vida,¹⁰ particularmente en mejoría de la libido, potencia, sensación de bienestar.^{8,10,11,14,24,26,27,29} Y fuerza muscular.⁸ Lo mismo ocurrió en nuestra serie de pacientes.

La densidad ósea se estudió en 19 pacientes con CaP estadio D, sin manejo previo con hormonas, que fueron tratados con análogo LHRH y un antiandrogénico por nueve meses, reiniciándolo cuando el nivel de APE alcanzó el nivel estipulado. Se les midió la densidad ósea (DO) basal, después de nueve meses de tratamiento y al final del primer periodo sin tratamiento. Dieciséis de 17 pacientes con DO basal normal experimentaron disminución de la DO en columna vertebral o cadera durante el BACI, de 4.5 y 2.5%, respectivamente. Después de un periodo sin tratamiento de nueve meses, el promedio de incremento en la DO en la columna lumbar fue de 1.5% en relación con el valor postratamiento y de 0.01% para la cadera. Estos datos sugieren que los hombres tratados con bloqueo androgénico muestran cambios significativos de la DO, después de nueve meses.³⁴ La inclusión de ejercicio físico, particularmente ejercicios de resistencia durante el tratamiento, limitan o revierten la disminución en fuerza muscular y densidad ósea, asociados al tratamiento hormonal.³⁵

Costo del tratamiento

El costo de las diversas modalidades de manejo hormonal, en dólares, en los Estados Unidos, se estima en: \$2,500.00 a \$3000.00 para la orquiectomía; \$135.00 para un año de tratamiento con DEB y \$9,000.0 un año de bloqueo androgénico completo. Para los 55,000 pacientes anuales con CaP avanzado, que requieren hormonoterapia por tres años, el costo por medicamentos es: \$15 millones, para los tratados con DEB, \$146 millones para la orquiectomía, \$750 millones para los que utilizan sólo un análogo LHRH y de \$1,000 millones para los que se manejan con bloqueo androgénico total.⁹ En México los costos son: Para la orquiectomía bilateral \$1,500.00; un año de tratamiento con DEB \$443.00 y un año con bloqueo androgénico completo a base de Acetato de Leuprolide y Bicalutamida 50 mg \$4,171.09. El impacto del costo sólo por medicamentos en la economía del paciente se aprecia comparativamente en el *cuadro V*.

El costo-efectividad de la supresión hormonal, con el modelo de Markov, considerando sobrevida, progresión de la enfermedad, calidad de vida (medida por QALY's = años de vida con calidad), efectos colaterales y costo, muestra que, comparando esquemas de monoterapia con DEB; antiandrógeno o análogo LHRH; manejo combinado de Antiandrógeno más orquiectomía y antiandrógeno con análogo LHRH, la orquiectomía es la estrategia que tiene mayor costo efectividad conforme a los parámetros medidos.³⁶ Esta modalidad es un procedimiento simple, que induce disminución de 90 a 95% del nivel de andrógenos en pocas horas, evita los problemas de apego al tratamiento y es económico. Sus inconvenientes son el efecto psicológico y modificación de la imagen corporal en el paciente, aun cuando la técnica sub-epididimaria puede disminuir el impacto.^{9,36} No obstante, con orquiectomía, la supresión de andrógenos es permanente, y, por ende, lo son los efectos de la deprivación hormonal, perdiendo los posibles beneficios de BACI. Por ello, las condiciones y preferencias del paciente, la disponibilidad de recursos y el buen juicio del médico, sustentan la mejor decisión, para definir la modalidad terapéutica y el momento de aplicación, durante el proceso de enfermedad.

Por cada año de vida con calidad ganado, el costo efectividad con BACC con análogo LHRH y Antiandrógeno es de \$33,677.00 dólares en comparación con \$20,053 para la monoterapia con análogo LHRH³⁷

CONCLUSIONES

1. Los reportes de estudios clínicos y los experimentales en laboratorio indican que es factible el control del cáncer de la próstata con BACI, con mejoría en la calidad de vida, reduciendo la toxicidad y el costo del tratamiento,^{8,13,24,28,29} tal y como lo apreciamos en nuestros pacientes.
2. Ante el incremento de pacientes más jóvenes con CaP, los efectos colaterales, los costos y la calidad de vida se torna factores importantes.^{8,13,24}
3. Con BACI, la sensación de bienestar social/familiar mejora significativamente al retirar el tratamiento.⁸
4. BACI no tiene impacto negativo en el tiempo de progresión o sobrevida, al compararse con los datos históricos para BACC,^{10,38} incluso los mejora.¹⁵ Lo anterior concuerda con nuestros resultados.
5. La disminución del tiempo de progresión entre los ciclos y el incremento progresivo del nadir, sugieren progresión a andrógeno independencia,²³ lo que es hasta el momento inevitable, explicable por la influencia de factores de crecimiento autócrinos o parácrinos, que sustituyen a los andrógenos, para mantener la viabilidad de las células troncales remanentes. Por ello, el tratamiento hormonal requiere el complemento de otras medidas terapéuticas, para el fenotipo de células andrógeno insensible o andrógeno independiente en forma de multimodal y flexible, conforme a la respuesta del paciente.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA:	Antiandrógeno
BACC:	Bloqueo Androgénico Completo Continuo
BACI:	Supresión Completa Intermitente de Andrógenos
CaCR:	Cáncer de Colon y Recto
CaP:	Cáncer de la Próstata
CaPB:	Cáncer de Pulmón y Bronquios
CaPLA:	Cáncer de próstata localmente avanzado
CaPM:	Cáncer de próstata con metástasis.
Cr:	Crioterapia
Ct:	Periodo con tratamiento en el ciclo
CTxP:	Con tratamiento previo inicial
DEB:	Dietilestilbestrol
DO:	Densidad Ósea
DPC:	Duración promedio por ciclo
DS:	Deseo Sexual
FM:	Fuerza Muscular
HIFU:	Ultrasonido de Alta Frecuencia
HR:	Cáncer hormono refractario/Andrógeno independiente
IC:	Inicial para el ciclo
IAH:	Ingreso Anual por Habitante
IAS:	Supresión Intermitente de Andrógenos
IPSS:	Índice Internacional de Síntomas Prostáticos
LHRH:	Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante
M:	Meses
NC:	adir alcanzado en el ciclo
P:	Pacientes
PB:	Progresión bioquímica después de IAS ó BACI
Pr:	Prostatectomía radical
Qt:	Quimioterapia
RA:	Receptores Androgénicos
RB:	Recurrencia Bioquímica después de manejo inicial para cáncer de la próstata localizado.
ReTx:	Retiro de tratamiento en el ciclo
RiTx:	Reinicio de tratamiento en el ciclo
RL:	Recurrencia local
ROT:	Rastreo Óseo con Tecnecio
Rt:	Radioterapia
St:	Periodo sin tratamiento en el ciclo
STxP:	Sin tratamiento previo inicial
TAC:	Tomografía Axial Computarizada
TNM:	Tumor – Nódulo – Metástasis
TT:	Testosterona Total
Tx:	Tratamiento.
3/v:	Tres elevaciones sucesivas del nivel de APE a partir del nadir.
3er:	3 o más ciclos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Statistics 2007. A presentation from the American Cancer Society.
2. Cancer Trends Progress Report - 2005 Update, National Cancer Institute, NIH, DHHS, Bethesda, MD, December 2005, <http://progressreport.cancer.gov>

3. Turini M, Redaelli A, Gramegna P, Radice D. Quality of life and economic considerations in the management of prostate cancer. *Reviv. Pharmaco economics* 2003; 21(8): 527-41.
4. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, et al. Guidelines on Prostate Cancer. In: Guidelines. European Association of Urology; 2007.
5. Mortalidad 2000-2005. Sistema Nacional de Información en Salud. México: Secretaría de Salud.
6. Reiter ER, DeKernion BJ. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer In: Walsh, Retik, Stamey, Vaughan (eds.). *Campbell's Urology*. 8th. Ed. Vol. II. Sec. 6. Chap. 85. CD ROM.
7. Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombet A, Cathala N, Vallancien G. A-10 year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 43: 233-40.
8. Sato N, Koichiro A, Shigeo I, Hiroomi N, Masashi T, Haruo I, Motoyuki M, The Chiba Prostate Study Group. Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: Preliminary report of a prospective multicenter study. *Urology* 2004; 64: 341-5.
9. Goethuys H, Baert L, Van Poppel H, Lieskovsky G, Brady L, Petrovich Z. Treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(1): 40-5.
10. Hurtado-Coll A, Goldenberg LS, Gleave EM, Klotz L. Intermittent androgen suppression in prostate cancer: The Canadian Experience. *Urology* 2002; 60 (Suppl 3a.): 52-6.
11. Horwich A, Huddart RA, Gadd J, Boyd PJ, Hetherington JW, Whelan P, Dearnaley DP. A pilot study of intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1998; 81: 96-9.
12. Bussiere JR, Beer TM, Neiss MB, Janowsky JS. Androgen deprivation impairs memory in older men. *Behavioral Neuroscience* 2005; 119(6): 1429-37.
13. Rashid MH, Chaudhary UB. Intermittent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Oncologist* 2004; 9: 295-301.
14. Youssef E, Tekyi-Mensah S, Hart K, Bolton S, Forman J. Intermittent androgen deprivation for patients with recurrent/metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 119-23.
15. Pether M, Goldenberg S L: Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004; 93(3): 258-61.
16. Malone S, Perry G, Eapen L, Segal R, Gallant V, Dahrouge S, et al. Mature results of the Ottawa Phase II Study of intermittent androgen-suppression therapy in prostate cancer: Clinical predictors of outcome. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 2007; 68(3): 699-706.
17. Schalken J. Androgen receptor mediated growth of prostate cancer. *Eur Urol* 2005; (Suppl 4): 4-11.
18. Lewin B. Regulación de la transcripción. En: Genes VII. 1a. Ed. Madrid: Marban Libros, S.L.; 2001, p. 655-6.
19. Isaacs JT. Control of cell proliferation and cell death in the normal neoplastic prostate: a stem cell model. In: Rogers, CH, Coffey DS, Cunha G (eds.). *Benign Prostatic Hyperplasia*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; NIH Publication No. 87-281; 1987, p. 85-94.
20. Rennie PS, Bruchofsky N, Goldenberg SL. Relationship of androgen receptors to the growth and regression of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1988; 11(Suppl 2): S13-7.
21. Ballentine HC, Partin WA. Diagnosis of prostate cancer. In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein (eds.). *Campbell's Urology*. 8th. Ed. Chap. 88. Philadelphia: WB Saunders and Co.; 2003.
22. Resnic M, Ackermann R, Bosch J, Cidre J, Foo K, Franck I, et al. Initial evaluation of LUTS. In: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connel J (eds.). *5th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia*. Paris: WHO-UICC; 2000, p. 173.
23. Fortuni AA. *Chemoluminescence Monography*.
24. Spry N, Leutenegger S, Neerhut S, Hayden L, Gurney H, Duncan H. Long-Term effects of intermittent androgen blockade treatment for prostate cancer on QoL-30 months observation. *Guog Study. BJU International*, 2005. Session 7, Feb 15. Uo39.
25. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: Initial experience. *J Urol* 1998; 160(1): 270-1.
26. Crook JM, Szumacherb E, Malonea S, Huan CS, Segal RC. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999; 53(3): 530-4.
27. Cury LBF, Souhami L, Rajan R, Tanguay S, Gagnon B, Duclos M, et al. Intermittent androgen ablation in patients with biochemical failure after pelvic radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 2006; 64(3): 842-8.
28. De La Taille A, Zerbib M, Conquy S, Amsellem-Ouazana D, Thiounn N, Flam TA, et al. Intermittent Androgen suppression in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91: 18-22.
29. Pether M, Goldenberg SL, Bhagirath K, Gleave M. Intermittent androgen suppression in prostate cancer: an update of the Vancouver experience. *Can J Urol* 2003; 10: 1809-14.
30. Strum SB, Scholz MC, McDermed JE. Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy. *Oncologist* 2000; 5(1): 45-52.
31. Augustin H, Freibauer C, Bayer L, Lunglma YRG, Tschurlovich F, Kuber W, Pummer K. Molecular markers and their prognostic impact in patients with advanced prostate cancer undergoing intermittent androgen suppression. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases* 2006; 9(3): 279-83.
32. Laitinen S, Martikainen PS, Tammela TLJ, Visakorpi T. Cellular Changes in Prostate Cancer Cells Induced by Intermittent Androgen Suppression. *Euro Urol* 2007; 52: 725-32.
33. BACIrira A, Salciccia S. New Treatment Strategies in the Management of Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC): Only Chemotherapy? *Eur Urol* 2007; 52: 945-7.
34. Higano C, Shields, A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004; 64: 1182-6.
35. Galvao D, Taaffe D, Spry N, Newton R. Exercise can prevent and even reverse adverse effects of androgen suppression treatment in men with prostate cancer. *Prostate Cancer & Prostatic Diseases* 2007; 10(4): 340-6.

36. Bayoumi MA, Brown DA, Garber MA. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(21): 1731.
37. Penson FD, Ramsey S, Veenstra D, Clarke I, Gandhi S, Hirsch M. The cost-effectiveness of combined androgen blockade with bicalutamide and luteinizing hormone releasing hormone agonist in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2005; 174: 547.
38. Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346(8970): 265-9.

Ureterocele con litiasis gigante en el adulto y revisión de la literatura mexicana

Rafael Francisco Velázquez Macías,* Rolando Arsenio Cardoso Medinilla,* Sabás Miranda González*

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de ureterocele con un lito gigante y revisar la literatura mexicana. **Descripción del caso:** Varón de 34 años de edad con disuria, polaquiuria, pujo, tenesmo vesical, hematuria y dolor en región suprabúbica. La urografía excretora mostraba riñón izquierdo con doble sistema colector incompleto sin dilatación y en vejiga se observaba un lito en forma de hongo con tallo de 4 x 2 cm dentro de la porción intramural y segmento elíptico de 5 x 4 cm en la luz. Se realizó ureterocelectomía transvesical. Al año desarrollo reflujo vesicoureteral leve. **Revisión de la literatura:** Se colectaron 22 casos de ureterocele en adultos; eran ortotópicos y la complicación más frecuente fue obstrucción; cuatro tuvieron lito dentro del ureterocele. A 21 se les realizó destechamiento transuretral. La litiasis se resolvió por cistolitolapaxia, litotripsia endourológica y extracción transvesical. Cuatro desarrollaron reflujo vesicoureteral leve y uno requirió reimplante ureteral por estenosis. **Conclusión:** Se publica el primer caso de ureterocele ortotópico conteniendo el lito más grande; en adultos mexicanos la variedad ortotópica es la que se observa y la complicación más común es la obstrucción; el destechamiento endoscópico es el tratamiento realizado.

Palabras clave: Ureterocele ortotópico, reflujo vesicoureteral, urolitiasis gigante, estenosis ureteral, adultos.

ABSTRACT

Purpose: The goal in this study was to present a case of gigantic stone into an ureterocele and to review the Mexican literature. **Case description:** A 34 year old man with irritative urinary lower symptoms and abdominal pain was studied. The excretory urogram revealed an incomplete double upper collector system without dilatation and a gigantic fungus-like stone into a left orthotopic ureterocele; an open ureterocelelectomy with stone extraction was made. One year later mild left ureterovesical reflux was developed. **Review of the literature:** Twenty two adult patients with orthotopic ureterocele between 1972 and 2004 were collected. The most frequent complication was obstruction and four had stone into the cavity of the ureterocele. Twenty one patients were submitted to endoscopic surgery and one (our patient) to open surgery. Four patients developed mild vesicoureteral reflux and one was submitted to a ureteral reimplantation because of ureteral stenosis. **Conclusion:** It was published the first case of gigantic like-fungi stone into an orthotopic ureterocele in Mexican literature. The simple ureterocele was the most frequent kind in Mexican population and 18% developed lithiasis. The endoscopic surgery was the most used procedure and the postoperative complications were low.

Key words: Orthotopic ureterocele, vesicoureteral reflux, urolithiasis, stenosis, adults.

INTRODUCCIÓN

En adultos el ureterocele es un trastorno del uréter que suele asociarse con obstrucción del meato ureteral y litos dentro de la dilatación. Existen ureteroceles simples, ectópicos,¹ estenóticos, esfintéricos, esfintericoestenóticos y cecoureteroceles,² todos con riesgo de perder la unidad renal.³

En nuestro medio la frecuencia es uno por cada millón de niños derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

y en el país de 7 por cada 10 millones de niños menores de seis años.⁴ No se ha informado la frecuencia de este trastorno en México en lo que concierne a adultos.

OBJETIVO

El objetivo de este informe es presentar el caso de un paciente masculino con ureterocele izquierdo y litiasis gigante de aspecto fungiforme, así como revisar la literatura publicada en México con respecto a ureterocele en adultos.

* Departamento de Urología. Hospital Churubusco. México, D.F.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Masculino de 34 años, padre con de litiasis urinaria, tabaquismo desde los 18 años de edad. Padecimiento iniciado con disuria, polaquiuria, pujo y tenesmo vesical intenso, por lo que fue tratado con ácido nalidíxico y naproxeno, con mejoría; presentando a la semana siguiente hematuria total sólo en tres micciones. Al momento de la evaluación se estaba asintomático, talla 1.65, peso 69 kg, el abdomen con dolor a la palpación profunda suprapúbica asociado a la sensación de micción, el resto del examen fue normal. La urografía excretora mostró doble sistema colector incompleto izquierdo sin dilatación con cálculo en forma de hongo de 4 x 2 y 5 x 4 cm tallo y cabeza en ureterocele izquierdo y luz vesical respectivamente (*Figura 1*). Por el tamaño y complejidad se decidió realizar ureterocelectomía y extracción del lito por abordaje trans-vesical (*Figura 2*), no se presentaron complicaciones transoperatorias. A un año de la cirugía se observó reflujo vesico-ureteral izquierdo grado I que no requirió tratamiento.

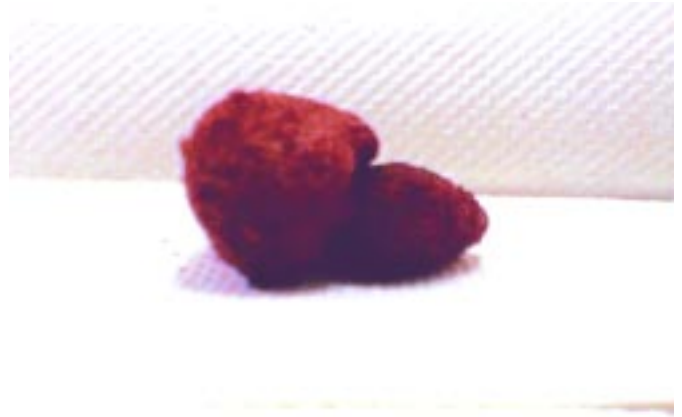


Figura 2. Fotografía del lito. Puede verse con detalle la forma de hongo cuyo "tallo" mide 4 x 2 cm y porción distal 5 x 4 x 3 cm; el tallo se encontraba dentro de la porción intramural del uréter.

DISCUSIÓN

Se realizó búsqueda de los casos de ureterocele con litiasis en medios electrónicos y físicos de 1935 a 2007, encontrando sólo seis publicaciones en revistas mexicanas.⁴⁻⁹ Sólo una de las publicaciones fue en adultos con 21 pacientes (16-32 años) con litos en ureterocele que oscilaban en-



Figura 1. Urografía excretora, placa de 30 minutos. Se observa una calcificación en forma de hongo con "tallo" localizado en región intramural y porción distal dentro de la luz de la vejiga lo que da un aspecto de "doble contorno". También se observa doble sistema colector incompleto izquierdo, el cual no está dilatado.

Cuadro 1. Características de los 22 pacientes colectados de la revisión de la literatura médica mexicana publicada.

Generalidades	
Lugar	Distrito Federal
Total de casos reportados	22
Género masculino	1/21 No señalado
Género femenino	No señalado
Edad	16-34 años
Manifestaciones clínicas	
Infección de vías urinarias	3
Dolor abdominal	18
Tipo de ureterocele	
Ortotópico	22
Unilateral	18
Bilateral	4
Estudios auxiliares	
Urograma excretor (cinco con presencia de lito en ureterocele)	22
Cistograma miccional	21
Cistoscopia	21
Procedimientos quirúrgicos	
Destechamiento endoscópico de ureterocele	21
Destechamiento transvesical con extracción de lito	1
Complicaciones	
Reimplante ureteral	1
Reflujo vesicoureteral	4

tre 0.6 a 1.3 cm, 17 unilaterales y cuatro bilaterales, en todos los pacientes el diagnóstico se realizó por urografía excretora. El tratamiento en todos ellos fue endoscópico, destechamiento de ureterocele y litotripsia o lapaxia; a diferencia de nuestro caso que por el gran tamaño del cálculo se tuvo que realizar abordaje abierto.

En adultos de nuestro medio (*Cuadro 1*) la variedad ortotópica y única del ureteroceles es la más frecuente,⁹⁻¹² 18% son bilaterales siendo un poco mayor al 10% señalado en otros sitios.^{10,13} La litiasis asociada con ureteroceles puede ser tan alta como 64%. Los procedimientos abiertos se recomiendan cuando el lito es mayor de 30 mm.⁹ La reflujos postoperatorio fue bajo en comparación con lo que se señala en otros centros 38.5%.⁹ El reimplante sólo lo requirió un paciente de nuestro medio y en general también se informa una baja frecuencia de este recurso.⁹

CONCLUSIÓN

Se publica el primer caso de ureteroceles ortotópico conteniendo el lito más grande resuelto por abordaje abierto y con evolución favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ericsson NO. Ectopic ureteroceles in infants and children. *Acta Chir Scand* 1954; Suppl: 197-203.
2. Stephens FD, Smith ED, Hutson JM. Congenital abnormalities of the urinary and genital tracts. Oxford, England: Isis Medical Media; 1996.
3. Churchill B. Duplicación ureteral, ectopia y ureteroceles. *Ped Urol Clin North* 1987; 3: 1383-401.
4. Alvarado GR, Gallego GJ, García AG. Ureteroceles en niños. *Cir Ciruj* 2004; 72: 117-20.
5. García IG, Romero FF. Ureteroceles ectópico gigante. *Rev Mex Urol* 1972; 32(4): 227-30.
6. Herrera SL. Ureteroceles simple u ortotópico que se presenta como tumefacción quística en el meato uretral externo. *Rev Mex Urol* 1983; 43(5): 210-14.
7. Reyna PR, Almanza GM, Castell CH, Flores SJ. Ureteroceles en el adulto. *Rev Mex Urol* 1994; 54(2): 40-4.
8. Vargas BJ, Sánchez FS, Rodríguez CE, Gómez HE. Diagnóstico y tratamiento del ureteroceles: experiencia con 27 pacientes en edad pediátrica. *Bol Col Mex Urol* 1998; 15(2): 37-45.
9. Camacho S. Ureteroceles: experiencia en el manejo de 9 casos. *Rev Mex Urol* 2000; 60: 116-21.
10. Dutov VV, Dolgov AG. Ureteroceles and urolitiasis. *Urologia* 2004; 1: 43-7.
11. Sadiki R, Sadig A, Tazi K, Koutani A, Hachimi M, Lakrissa A. Ureteroceles in adults based on a series of 14 cases. *Prog Urol* 2005; 15(2): 231-7.
12. Zougkias K, Kalafatis P, Loannidis S, Katsikas V y Radopoulos D. Assessment of obstruction in adult ureteroceles by means of color Doppler duplex sonography. *Urol Int* 2005; 75(3): 239-246.
13. Byun E, Merquerian PA. A meta-analysis of surgical practice patterns in the endoscopic management of ureteroceles. *J Urol* 2006; 176(4 Pt 2): 1871-7.