



A sugerencia de nuestro actual Presidente Dr. Mario Alberto Martínez Romero, a partir de este número se incluye en el Boletín del Colegio Mexicano de Urología, A.C. una nueva sección de “Historia y Filosofía”, en la cual contaremos con la colaboración de distinguidos miembros del Colegio, así como una página de “Cartas al Editor”, la cual abrirá las posibilidades a los interesados de hacer comentarios y sugerencias al Boletín. Los invitamos a que participen activamente enviando su colaboración a nuestra dirección:

Montecito No. 38, Piso 33, Oficina 32,
Col. Nápoles, C.P. 03810, México, D.F.
Tel. y Fax directo: (01-55) 9000 8053
Correo electrónico: boletin@cmu.org.mx

Atentamente,
Dr. Abraham M. Santacruz Romero
Editor del Boletín



Saludo muy cordialmente a todos los miembros del Colegio Mexicano de Urología Nacional y les agradezco su apoyo y confianza al elegirme para dirigir durante los próximos dos años el destino del Colegio.

Llego a la presidencia del Colegio Mexicano de Urología Nacional, con el más firme propósito de trabajo arduo.

El Colegio es una Institución sólida, forjada por el prestigio profesional y ético de sus fundadores y ex presidentes que lograron su existencia, y que actualmente es patrimonio de todos nosotros, sus colegiados. Continuaré por la senda de rectitud que caracteriza a nuestro querido Colegio y me conduciré con respeto ante otras asociaciones sin comprometer nuestra individualidad.

El Colegio es una Asociación gremial que reúne a los médicos en un entorno geográfico concreto, actúa como salvaguarda de los valores fundamentales de la profesión médica, la deontología, y el código ético.

Tiene la representación exclusiva a nivel nacional e internacional de todos los médicos colegiados. Su función es el desarrollo permanente de la Urología a través de la promoción científica, médica y cultural, así como la colaboración de todos sus miembros con los Colegios, Asociaciones, Sociedades, Academias e Institutos de Investigación tanto nacionales como extranjeras, públicos y privados y en la divulgación del conocimiento humano en todas las ramas de la ciencia y en particular de la Medicina y la Urología.

En la mayoría de los países la colegiación suele ser obligatoria. El Colegio profesional es una corporación de derecho público y de carácter gremial integrada por quienes ejercen las llamadas profesiones liberales y deben estar amparadas por el estado.

Puede haber otros colegiados en nuestra disciplina, pero el reconocimiento legal del Colegio como tal, lo tenemos nosotros.

Sintámonos orgullosos de pertenecer al mismo y trabajar cotidianamente por su engrandecimiento cuyo lema bajo mi presidencia será "Prestigio y Rectitud".

PLAN DE TRABAJO

1. Organizar nuestros congresos anuales en lugares dignos y seguros, con gran brillantez académica y fomentar en los mismos nuestra convivencia social.

2. Trabajar con particular interés con nuestros agremiados regionales, locales, hospitales y centros de formación urológica afines a nuestro Colegio, avalando, reconociendo y difundiendo sus eventos, para que junto con el puntaje obtenido y con la asistencia a nuestros congresos, los asociados estén siempre en posibilidad de obtener su recertificación sin ningún pretexto. En los lugares aislados o con poco número de urólogos, transmitiremos por Internet las sesiones mensuales que también servirán para su recertificación.
3. Promover la ordenación y la defensa de la profesión urológica en forma individual y colectiva.
4. Cumplir con los ordenamientos sociales correspondientes:
 - Pláticas.
 - Publicaciones
 - Campañas y conceptos de bienestar de la población.
5. Buscar los espacios legales para que el Colegio sea reconocido como una corporación de derecho público y de carácter gremial.
6. Continuar con nuestras obligaciones internacionales y seguir dando a conocer al Colegio ante el mundo urológico de otros países. Para dar continuidad a Estos programas podría aceptarse la figura del Ex-Presidente reciente (Past President de la AUA).
7. Continuar con la formación de los capítulos de oncología, uro-ginecología, pediatría y otros. Para cumplir con estos conceptos, convocaré a nuestros agremiados que tienen las maestrías, doctorados, diplomados o la experiencia para llevarlo a cabo.
8. Revisaremos los estatutos del Colegio en relación con los derechos y las obligaciones de los agremiados.

Buscaremos fomentar la participación activa de los socios del Colegio en sesiones y congresos.

Las mesas directivas estarán formadas por gente con militancia y comprometida entrega a nuestra asociación.

Nuestro Congreso número XXXVI será en la Ciudad de León, Guanajuato, del 17 al 22 de abril del 2012.

¡Los esperamos!

DR. MARIO ALBERTO MARTÍNEZ ROMERO



Polimorfismo del citocromo P450 2W1 7021 G>A como factor de riesgo para el cáncer de próstata en una población mexicana

Esaú Floriano-Sánchez,^{*,**} Noemí Cárdenas-Rodríguez,^{*,***} Cindy Rodríguez-Bandala,^{*} Melchor Castro-Marín,^{****} Efraín Flores-Terrazas,^{****} Julio López-Silvestre,^{****} Miguel Ángel Zapata-Villalba,^{****} Luis Alejandro Ortega-Aragón,^{*} Gadu Campos-Salcedo^{****}

RESUMEN

Antecedentes: Recientes reportes ubican al cáncer de próstata (CaP) en el tercer lugar mundial, en México es la principal causa de muerte después del cáncer de piel. En la etiología del cáncer se ha observado el papel del sistema citocromo P450 en el desarrollo del mismo. Debido a la elevada incidencia del cáncer de próstata en la población mexicana, resulta de vital importancia el continuar contribuyendo con la generación de nuevas hipótesis que den lugar a estudios más complejos, incrementado así las probabilidades del desarrollo de marcadores moleculares para diagnosticar el cáncer. En este estudio evaluamos la frecuencia y asociación del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) 7021 G>A con el riesgo de cáncer de próstata en una población mexicana. **Material y métodos:** Se obtuvieron 28 y 49 muestras de hiperplasia prostática benigna y de cáncer de próstata, respectivamente, y se estandarizaron las condiciones para detectar la frecuencia del SNP 7021 del CYP2W1 por PCR en tiempo real. **Resultados:** Se encontró que la frecuencia de aparición del alelo G del SNP estudiado en los pacientes con cáncer fue de 73% comparando con 25% en los pacientes con hiperplasia. Se asoció la presencia del SNP al riesgo de cáncer de próstata. **Conclusiones:** Se encontró una asociación entre la presencia del SNP 7021 G>A del CYP2W1 con el riesgo de cáncer de próstata por lo que se sugiere el uso de este citocromo como un posible marcador tumoral.

Palabras clave: Cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, CYP2W1.

ABSTRACT

Background: Recent reports placed with prostate cancer in the third place worldwide. In Mexico is the leading cause of death after skin cancer. In the etiology of cancer has been seen the role of cytochrome P450 in the development of it. Due to the high incidence of prostate cancer in the Mexican population, it is of vital importance to continue contributing to the generation of new ideas for more complex studies, thus increasing the development of molecular markers to diagnose it. In this study we evaluated the frequency and association of single nucleotide polymorphism (SNP) 7021 G> A with the risk of prostate cancer in a Mexican population. **Materials and methods:** We obtained 28 and 49 samples of benign prostate hyperplasia and cancer of the prostate, respectively, and were standardized conditions to detect the frequency of SNP 7021 of CYP2W1 by real time PCR. **Results:** We found that the frequency of G allele of SNP studied in cancer patients was of 73% compared with 25% in patients with hyperplasia. Therefore the presence of SNP was associated to the risk of prostate cancer. **Conclusions:** We found an association between the presence of SNP 7021 G > A CYP2W1 with prostate cancer risk. We suggest the use of this cytochrome as a possible tumoral marker.

Key words: Prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, CYP2W1.

* Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, IPN. México, D.F. ** Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Escuela Médico Militar, México, D.F. *** Laboratorio de Neuroquímica, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F. **** Servicio de Urología, Hospital Central Militar, México, D.F.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en los hombres (10-15%), y es la segunda causa de muerte por cáncer entre los hombres hispanos. Más de 65% de los casos de CaP se diagnostican en hombres mayores de 65 años.¹

La etiología no está demasiado clara, aunque se sabe que tiene relación con exposiciones ambientales, estilos de vida, antecedentes familiares y factores genéticos.²

Debido a que en la literatura cada vez se fundamenta más la asociación de los polimorfismos genéticos con diversas patologías y que gracias a ello se debe la gran variación individual en los niveles y actividad de diversas enzimas, entre ellas P450; se considera que esto representa un factor que pudiera incrementar el riesgo a desarrollar diversos tipos de cáncer.

El estrés oxidante se define como un desequilibrio entre la producción de radicales libres y metabolitos reactivos, los llamados oxidantes, y su eliminación por los mecanismos de protección, conocidos como sistemas antioxidantes. Este desequilibrio conduce a daño de importantes biomoléculas y de órganos con un impacto potencial sobre el organismo entero.

Estas moléculas muy inestables, denominadas especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, que tienen electrones capaces de reaccionar con varios sustratos orgánicos, tales como lípidos, proteínas y ADN, generan daño y compromete las funciones celulares normales y puede contribuir a estados patológicos.^{3,4}

El sistema citocromo P450 (CYP450) es una superfamilia de enzimas involucradas en el metabolismo de compuestos endógenos y exógenos. Las enzimas P450 son presentadas a niveles altos en el hígado. Se localizan principalmente en el retículo endoplásmico del hígado e intestino delgado. Es importante para la destoxicación de sustancias extrañas (compuestos xenobióticos), mediante un metabolismo oxidativo, una de sus funciones más relevantes del sistema CYP450 en los seres humanos es su papel en el metabolismo de los fármacos.⁵

La superfamilia P450 está dividida dentro de una familia y subfamilia, basado en la secuencia semejante del ADN que los codifica.⁶

La familia CYP2 es una amplia familia de enzimas involucradas principalmente en el metabolismo de drogas y otros xenobióticos. Sin embargo, algunas de las enzimas del CYP2 también están involucradas en el metabolismo de sustratos endógenos, como el metabolismo del ácido araquidónico.⁷

Recientemente, se identificó un nuevo citocromo P450, designado CYP2W1. Dicha enzima se localiza tanto en tejido hepático como extrahepático expresándose así tanto en tejidos asociados y no asociados al metabolismo de xenobióticos. Se ha reportado que se expresa en los tejidos cancerosos y durante la vida fetal, mientras que en tejidos de adultos, sólo se han detectado niveles bajos. Se ha demostrado que el CYP2W1 metaboliza el ácido araquidónico; sin embargo, en recientes publicaciones,

diversos autores han demostrado que a pesar de estar involucrado en su metabolismo no es su principal sustrato,⁸ también se encuentra relacionado en el metabolismo del benzofetamina, así como por activar metabólicamente varios procarcinógenos, incluidos los dihidrodioles de los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH), la aflatoxina B1 y la esterigmatocistina. La expresión génica de CYP2W1 está regulada por la metilación de su gen. La expresión selectiva en algunas formas de cáncer y la expresión baja en los tejidos normales hacen del CYP2W1 como un posible blanco durante el tratamiento del cáncer.⁹

Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue estudiar el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) 7021 G>A, el cual modifica y provoca un cambio en el aminoácido adenina a treonina, lo cual puede estar relacionado con una disfunción en la actividad enzimática de este citocromo. Debe mencionarse que se estudió, por primera vez, el polimorfismo 7021 G> de CYP2W1 en CaP y su asociación al riesgo de CaP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos de estudio

La recolección de muestras se llevó a cabo del 2007 al 2009, seleccionando las muestras almacenadas en el Servicio de Patología del Hospital Central Militar; que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión:

1. Tejido de pacientes con diagnóstico histopatológico de CaP obtenido del Departamento de Patología del Hospital Central Militar.

Criterios de exclusión:

1. Muestras de tejido de pacientes en quienes se descartó cáncer prostático después del estudio realizado por el médico patólogo.

Criterios de eliminación:

1. Tejidos que durante el traslado o por este mismo, no se hayan conservado adecuadamente.
2. Material nucleico degradado.

La cantidad de tejido necesaria para la investigación fue de hasta 1 g. La obtención de las muestras se realizó en el Departamento de Patología del Hospital Central Militar, se obtuvieron 77 muestras de las cuales 49 fueron de pacientes con CaP y 28 fueron muestras de pacientes con HPB, las cuales fueron revisadas por el médico patólogo; el traslado desde el Departamento de Patología hasta el laboratorio de Histología de la Escuela Médico Militar se llevó a cabo posterior a la identificación del foco tumo-

ral ubicado en la laminilla del paciente diagnosticado con CaP.

Extracción y cuantificación de ADN

La técnica de extracción de ADN se resume en breve como sigue:

- Desparafinación de los tejidos con xilol seguido de una hidratación de las muestras con etanol.
- Alcalinización con amortiguador universal.
- Lisado de las muestras utilizando nitrógeno líquido y amortiguador de lisis más proteinasa K.

La verificación de la integridad del ADN total fue realizada por electroforesis en un gel de agarosa al 2%, colocando 6 μ L del ADN total extraído de cada muestra con el sistema de análisis de electroforesis EDAS 290 (EDAS 290 KODAK, New Haven, CT, USA). La cuantificación del ADN total fue realizada por medio de fluorescencia con SYBR Green, con el multidetector Synergy HT-I (BIO-TEK Instruments, Inc. Highland Park, Vermont, USA).

Desarrollo de la técnica de PCR

Para el desarrollo de la PCR fueron diseñados oligonucleótidos específicos para CYP 2W1. Las secuencias fueron obtenidas del GenBank.TM La búsqueda de las secuencias fue realizada en (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>) para confirmar su especificidad. Los primeros fueron sintetizados (InvitrogenTM Carlsbad CA, USA) libres de sales y altamente purificados, optimizados a una temperatura de alineamiento de 50 °C: GEN primer sentido: ACCCAG-CAGGGACACAAAC, primer antisentido: TGGATGGCTA-CAGAGGTGAG. Las condiciones para la PCR fueron optimizadas con el termociclador de gradiente (gradient Px2 Thermal Cycler Hybaid, Franklin, MA). Las secuencias tomadas correspondieron a los registros en el GenBankTM bajo el siguiente número de acceso: 007934.1. Los productos de amplificación por PCR fueron verificados, visualizando su peso molecular en pares de bases (pb) por electroforesis en un gel de agarosa al 2%, utilizando un marcador de 50 pb ADN Ladder (10416-014, Invitrogen life technologies, 1600 Faraday Av. Carlsbad, California, USA) y estudiados con el sistema de análisis de electroforesis EDAS 290, (KODAK, New Haven, CT). Los resultados obtenidos de las amplificaciones como son las condicio-

nes de temperatura, concentraciones de primeros, dNTPs (nucleótidos) y volúmenes, fueron transferidos al protocolo de amplificación del sistema de detección Rotor Gene 6.0 (Corbett Life Science, Sidney City, Australia).

Estandarización de la técnica de PCR en tiempo real (Rotor Gene 3000)

Las reacciones de PCR fueron realizadas con 10 ng de ADN total de las biopsias. Fue utilizada una concentración final de los siguientes reactivos: 1 μ L MgSO₄, 0.25 U/ μ L de AmpliTaq Gold DNA polimerasa, 0.25 dNTPs, 0.1 μ L del primer forward (0.4 μ M), 0.1 μ L del primer reverso (0.4 μ M), y 1 μ L de agua grado molecular, SG 2x 1 μ L, 12.5 μ L de volumen final para una reacción. Las reacciones fueron realizadas inicialmente a 95 °C por 6 min, seguido de 35 ciclos en la fase de PCR, cada ciclo de 95 °C por 30 s, 50 °C por 30 s, 68 °C por 30 s, con una fase de extensión de 68 °C por 4 min. Todas las reacciones fueron realizadas por triplicado. Se amplificó y cuantificó en paralelo, el fragmento del gen control (GAPDH) utilizando su curva estándar, determinando de esta forma el número de células contenidas en los tejidos procesados y se utilizó este dato para normalizar el número de copias absolutas de los fragmentos amplificados del CYP 2W1, según el tipo detectado en cada muestra (cociente = CYP 2W1/GAPDH). Se discriminó la presencia de ambos alelos comparando la temperatura melting (T_m) de cada gen.

Análisis de datos

Los datos fueron expresados como la media \pm desviación estándar. Para el análisis de asociación se realizó una prueba de χ^2 para comparar la diferencia en las proporciones de ambos alelos estudiados. Se consideró como una diferencia estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Los pacientes del grupo de CaP presentaron una edad de 66.3 (\pm 8.1), un valor de antígeno prostático específico (APE) de 8.9 (\pm 6.0) y un Gleason de 3 (2%), Gleason 4 (2%), Gleason 5 (2%), Gleason 6 (51%), Gleason 7 (29%), Gleason 8 (12%) y Gleason 9 (2%). Los pacientes del grupo de HPB presentaron una edad de 66.8 (\pm 8.2) y un valor de APE de 6.1 (\pm 5.8).

Cuadro 1. Asociación del SNP 7021 G>A del CYP2W1 con el riesgo de CaP.

	% (Pacientes)	Polimorfismo G > A	
		Sí	No
CaP	64% (49)	73% (36)	27% (13)
HPB	36% (28)	25% (21)	75% (7)
Total		98% (57)	102% (20)

*Prueba $\chi^2 p < 0.0001$. OR: 8.111. RR: 2.920. IC(95%): 2.037-4.185.

En el *cuadro 1* se presentan las frecuencias y la asociación del SNP 7021 G>A del CYP2W1 con el riesgo de CaP. De acuerdo con la prueba χ^2 se encontró una asociación entre la frecuencia del SNP y el riesgo al desarrollo de CaP (Odds ratio = 8.111, riesgo relativo = 2.920, IC(95%) = 2.037-4.185) con una $p < 0.0001$

Las *figuras 1 y 2* presentan el análisis densitométrico y de los puntos melting (T_m) de los fragmentos polimórficos del SNP 7021 G > A, respectivamente, en CaP y HPB.

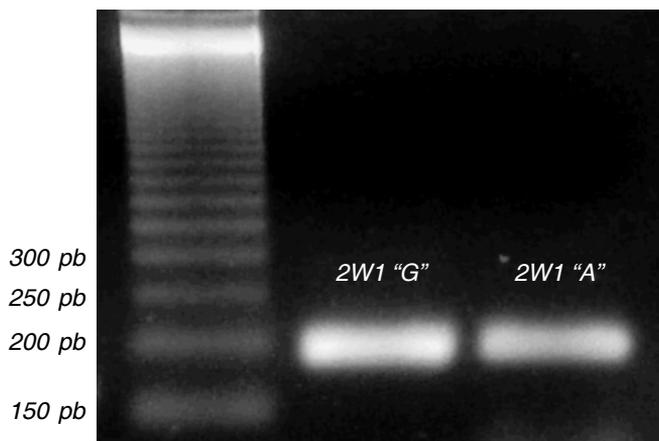


Figura 1. Gel de agarosa al 2% donde se observan las amplificaciones de CYP 2W1 (SNP ALELO "G") Y CYP 2W1 (SNP ALELO "A") en el carril 2 se muestra el amplicón esperado (179 pb), en el carril 3 se observa el mismo amplicón con el mismo peso molecular (179 pb). En ambos carriles se muestran las amplificaciones por PCR en tiempo real de las diferentes muestras como se menciona en material y métodos. En el carril 1 se colocó un marcador de pares de bases que en nuestro caso utilizamos 50 pb (ver material y métodos) y como se observa los amplicones corresponden a los esperados.

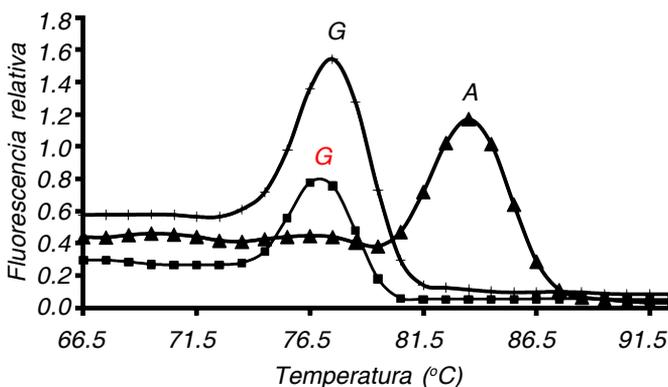


Figura 2. Curvas melting de amplificados del fragmento polimórfico del gen CYP2W1 de muestras de ADN de HPB y CaP. En (G) curva melting de control; en (G) muestra de amplificado de CaP. En (A) curva melting de amplificado de HPB.

DISCUSIÓN

Un nuevo citocromo P450, designado como CYP2W1, ha sido recientemente identificado, Karlgren y cols., en el año 2007 reportaron que el CYP2W1 fue detectado por PCR en tiempo real en células tumorales de humanos, la más alta expresión se encontró en cáncer de colon, pero una expresión moderada fue observada en algunas células tumorales de glándula suprarrenal. Los autores sugieren de este estudio que el CYP2W1 es un potencial agente terapéutico o un marcador molecular útil para el diagnóstico y terapia del cáncer. En el presente estudio fue de interés estudiar una fase de la expresión del gen que codifica a este citocromo y se estudió la expresión de la proteína (datos no mostrados) en tejidos de pacientes con HPB y CaP, y se encontraron, por primera vez, datos que sugieren una asociación entre la presencia del CYP2W1 en la etiopatogenia del CaP.¹⁰

En el 2007 Gómez y cols. determinaron la expresión del gen del CYP 2W1 en tejidos de colon en estado fetal, además de ser específica para el tumor de colon; los autores afirmaron que esta expresión se encuentra asociada con el estado de metilación de dicho gen, lo que sugiere una relación de causalidad entre la hipometilación del gen y su mayor expresión.¹¹

Karlgren y cols., en el 2007, encontraron que el CYP 2W1 es capaz de metabolizar el ácido araquidónico y la benzefetamina, así como ser capaz de activar metabólicamente algunos procarcinógenos incluyendo los dihidrodioles de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, la aflatoxina B1 y la esterigmatocistina; por otra parte, comentan que la expresión selectiva en algunas formas de cáncer y su baja expresión en tejidos normales hacen de esta enzima un posible blanco para el estudio de la terapia farmacológica del cáncer.¹⁰

Hanzawa y cols., en el 2008, reportaron la identificación de seis polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) mediante análisis de cromatografía de líquidos de los productos de PCR. Tres de los SNPs fueron los siguientes: 173^a > C (Glu58Ala) en el exón 1, 5432G > A (Val432Ile) y 5584G > C (Gln482His) en el exón 9, 2008G > A (Ala181Thr) en el exón 4 y, por último, el 5601C > T (Pro488Leu) en el exón 9 y dos SNPs ya anteriormente conocidos también fueron identificados: 2008G > A (Ala181Thr) en el exón 4 y 5601C > T (Pro488Leu) en exón 9. Los datos encontrados en esta población sugieren que estas variantes alélicas y el estudio de sus haplotipos pueden ser usados para predecir los fenotipos metabólicos de los substratos del CYP 2W1.¹²

En el presente estudio se analizó, por primera vez, con la metodología de PCR en tiempo real basada en fluorescencia, el SNP del citocromo p450 2W1 7021 G > A (Ala181Thr) en tejidos de CaP, en una población mexicana, y encontramos una frecuencia de 73%, con aproximadamente tres veces más de riesgo a padecer o evolucionar a esta entidad patológica, este hallazgo es consistente con la literatura, ya que se sabe que las poblaciones en diferentes partes del mundo presentan diferencias en las

frecuencias de la mayoría de las enfermedades dependiendo de su localización geográfica y de la raza.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos se encontró una mayor frecuencia de aparición del SNP 7021G > A en CaP en comparación con HPB.

Con lo anterior, se puede sugerir que existe una asociación entre la presencia del SNP estudiado y el riesgo de aparición de CaP en una población mexicana, por lo que este citocromo puede funcionar como marcador tumoral.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con fondos de CONACYT (proyecto: SALUD- 2010-01-140535, del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social) y por el IPN (SAPPI, Proyecto SIP: 20113894), LAOA beca No.241493 y CRB beca No.265693 por el CONACYT. PIFI (IPN) No. 3387, 3391 y 3357; CAVJ, SAPM y JJMH. Se le Agradece a la Fundación Gonzalo Rio Arronte IAP, México, por la donación del Microscopio Confocal Axiovert 200 M.

ABREVIATURAS

- **CaP:** Cáncer de próstata.
- **HPB:** Hiperplasia prostática benigna.
- **CYP2W1:** Citocromo P450 2W1

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed MM, Lee CT, Oesterling JE. Current trend in the epidemiology of prostatic disease: benign hyperplasia and adenocarcinoma. Boca Raton, Florid: CRC Press; 1997.
2. Sona E. Prostate cancer: socio-economic, geographical and private-health insurance effects on care and survival. *B J Urol* 2004; 95: 51-8.
3. Ľuraèková Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res* 2009; EN PRENSA.
4. Lozada SM, García L. Estrés oxidativo y antioxidantes: cómo mantener el equilibrio. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2009; 17: 172-9.
5. Rodriguez-Antona C, Gomez A, Karlgren M, Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Molecular genetics and epigenetics of the cytochrome P450 gene family and its relevance for cancer risk and treatment. *Hum Genet* 2010; 127: 1-17.
6. Bozina N, Bradamante V, Lovriæ M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009; 60: 217-42.
7. Roman RJ. P450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 2002; 82: 131-85
8. Karlgren M, Miura S, Ingelman-Sundberg M. Novel extrahepatic cytochrome P450. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207(2 Suppl.): 57-61
9. Karlgren M, Gomez A, Stark K, Svård J, Rodriguez-Antona C, Oliw E, Bernal ML, et al. Tumor-specific expression of the novel cytochrome P450 enzyme, CYP2W1. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 451-8.
10. Karlgren M, Ingelman-Sundberg M. Tumour-specific expression of CYP2W1: its potential as a drug target in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 61-7.
11. Gomez A, Karlgren M, Edler D, Bernal ML, Mkrtchian S, Ingelman-Sundberg M. Expression of CYP2W1 in colon tumors: regulation by gene methylation. *Pharmacogenomics*, 2007; 8: 1315-25.
12. Hanzawa Y, Sasaki T, Mizugaki M, Ishikawa M, Hiratsuka M. Genetic polymorphisms and haplotype structures of the human CYP2W1 gene in a Japanese population., 2008; 36: 349-52.

Recibido: Febrero 16, 2011.

Aceptado: Marzo 9, 2011.



Efecto de los flavonoides sobre los parámetros seminales en pacientes con oligoastenoteratozoospermia.

Uso de flavonoides en oligoastenoteratozoospermia

Armando Miguel Ramos Valdés,* Héctor Eduardo Meza Vázquez,** Eduardo Alonso Serrano Brambila***

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el uso de flavonoides mejora la cantidad, movilidad y morfología espermática. **Materiales y métodos:** Treinta y seis pacientes infértiles con diagnóstico de oligoastenoteratozoospermia, recibieron tres dosis diarias de flavonoides durante seis meses. Analizamos los análisis de semen basales y a los tres y seis meses posteriores al inicio del tratamiento. **Resultados:** En el análisis de semen basal 32 pacientes (88.8%) tenían oligospermia leve, dos (5.5%) moderada y dos (5.5%) severa; 36 pacientes (100%) presentaban teratozoospermia; 27(75%) astenospermia y nueve sin astenospermia. A los tres meses 24 pacientes (66.6%) se encontraron sin oligospermia, ocho (22.2%) continuaban con oligospermia leve, 4 (11.1%) con moderada y ninguno con severa ($p = 0.001$); 34 (94.4%) pacientes continuaban con teratozoospermia y dos (5.6%) mejoraron ($p = 0.8$); 16 (44.4%) presentaban astenospermia, pero 20 (55.6%) ya no la tenían ($p = 0.01$). A los seis meses 31 pacientes (86.11%) no tenían oligospermia, cuatro (11.1%) tenían oligospermia leve, ninguno moderada y uno (2.8%) severa ($p = 0.05$); 24 pacientes (66%) presentaban teratozoospermia y 12 (44%) ya no la tenían ($p = 0.05$); nueve pacientes (25%) presentaban astenospermia y 27 (75%) ya no la tenían ($p = 0.001$). **Conclusiones:** Los flavonoides son útiles en el manejo de pacientes con oligoastenoteratozoospermia, ya que mejoran cantidad, movilidad y morfología espermática aumentando la posibilidad de lograr la fecundación.

Palabras clave: Flavonoides, oligoastenoteratozoospermia.

ABSTRACT

Objective: To determine whether the use of flavonoids improves sperm quantity, motility, and morphology. **Material and methods:** 36 patients diagnosed with oligoasthenoteratozoospermia, who received three daily doses of flavonoids for six months. We analyzed the results of semen analysis of baseline and at 3 and 6 months after initiation of treatment. **Results:** 36 records were analyzed. In semen analysis at baseline identified 32 patients (88.8%) with mild oligospermia, 2 (5.5%) with moderate and 2 (5.5%) with severe, 36 patients (100%) presented teratozoospermia, 27 patients (75%) with and 9 without asthenospermia. At 3 months after treatment 24 patients (66.6%) had no oligospermia, 8 (22.2%) remained with mild oligospermia, 4 (11.1%) with moderate and none with severe ($p = 0.001$), 34 (94.4%) patients continued with teratozoospermia and only 2 (5.6%) improved ($p = 0.8$), 16 patients (44.4%) had asthenospermia in contrast with 20 (55.6%) no longer had it ($p = 0.01$). At 6 months, 31 patients (86.11%) had no oligospermia, 4 (11.1%) had mild oligospermia, nobody moderate (2.8%) with severe ($p = 0.05$), 24 patients (66%) had teratozoospermia and 12 (44%) had not ($p = 0.05$), 9 patients (25%) had asthenospermia, however 27 patients (75%) had not ($p = 0.001$). **Conclusions:** Flavonoids are useful in the management of infertile patients as they clinically improved their sperm quantity, motility, and morphology thus increasing the likelihood of achieving fertilization.

Key words: Flavonoids, oligoasthenoteratozoospermia.

* Médico residente de Urología H.E CMN SXXI. ** Médico adscrito Servicio de Andrología H.E CMN SXXI. *** Jefe de Servicio de Urología H.E CMN SXXI. Servicio de Urología, División de Andrología, H.E Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define infertilidad como la incapacidad de una pareja para conseguir la concepción o un embarazo después de un año o más de contacto sexual sin protección.¹⁻³

La infertilidad constituye un problema clínico importante, afectando a las personas tanto médica y psicológicamente. Aproximadamente 15% de las parejas en edad reproductiva son infértiles y el factor masculino es responsable del 40% de estos casos.^{4,5}

De las muchas causas de infertilidad masculina, el estrés oxidativo ha sido identificado como un factor que afecta en forma importante la fertilidad por lo que se le ha prestado mayor importancia en los últimos años.²

El estrés oxidativo es inducido por especies reactivas de oxígeno (ROS) o radicales libres y es consecuencia de un desequilibrio entre la producción de ROS y los antioxidantes como mecanismos de defensa.^{6,7}

El daño en el ADN de los espermatozoides secundario a estrés oxidativo es considerado una causa importante de infertilidad masculina. Se ha demostrado que los espermatozoides humanos exhiben una alta tasa de daño en el ADN y que éste se acentúa en condiciones patológicas que conducen a infertilidad en estos casos los niveles de radicales libres producidos por los espermatozoides dañados o defectuosos son superiores a los generados por aquellos morfológicamente normales.⁶

En el semen además de la generación de moléculas oxidantes, también existen mecanismos encargados de eliminar estas sustancias. Este sistema antioxidante desempeña una función importante en la prevención del daño celular interno, y, por lo tanto, en la protección de la capacidad fertilizante de los espermatozoides.⁷ Otras sustancias de naturaleza no enzimática contribuyen a la capacidad antioxidante del semen, entre ellas se encuentran la albúmina, el glutatión, las vitaminas A, C y E, el piruvato, la taurina, la hipotaurina y los flavonoides.^{8,9}

La actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa, ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y xantina oxidasa; evitando así la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos.¹⁰

OBJETIVO

Demostrar que los flavonoides en los pacientes con infertilidad mejoran los parámetros seminales alterados y actúan como protector al daño causado por radicales libres a los espermatozoides.⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización del Comité Local de Investigación y del Jefe de Servicio de Urología de la UMAE HE Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Se-

guro Social se revisaron los expedientes clínicos del 1 de octubre del 2008 al 1 de abril de 2010 de aquellos pacientes que habían acudido a la Consulta Externa de Andrología con diagnóstico de infertilidad y que cumplieran con los criterios de inclusión.

Se incluyeron pacientes con pareja en edad fértil (menores de 35 años) con búsqueda fallida de fertilidad durante un periodo de tiempo mayor a un año, sin método de planificación familiar y con coito vaginal frecuente (2-3 veces por semana); pacientes con pareja con estudios completos de infertilidad descartados; pacientes infértiles con alteraciones seminales en por lo menos dos análisis de semen con diferencia de 15 días entre cada uno, previos al uso de Flavonoides; pacientes postoperados de varicocelectomía bilateral con técnica de Marmar que posterior a 18 meses continuaban con alteración seminal.

La información se consignó en la hoja de recolección de datos. Se obtuvieron los resultados de los análisis de semen basales obtenidos en la primera consulta previa al inicio de tratamiento con flavonoides, así como los resultados de los análisis de semen a los tres y seis meses posteriores al inicio del tratamiento.

Los pacientes recibieron tres dosis diarias de 428 mg cada una con intervalos de 8 h entre cada toma de antioxidantes flavonoides por vía oral durante al menos seis meses.

Los análisis de semen fueron realizados por personal del laboratorio de Andrología mediante tinción de Papanicolaou y microscopía de campo oscuro bajo los criterios de recomendación de la OMS que son realizar al menos dos análisis seminales, con no menos de 15 días ni más de 90 días de separación entre ambos; una abstinencia sexual de tres a cinco días, que nunca debe ser menor de dos días ni mayor de siete. La muestra debe analizarse antes de 1 h de haber sido obtenida.

Se realizaron dos nuevos análisis seminales cada tres meses posteriores al inicio del tratamiento con el fin de identificar las probables mejorías en las alteraciones seminales presentes con respecto al análisis de semen previo al tratamiento, prestando especial atención a la cuenta espermática total, movilidad y morfología.

RESULTADOS

Se analizaron e incluyeron en el estudio 36 expedientes, los cuales cumplían con los criterios de inclusión mencionados previamente para la realización de este estudio.

Las características de la muestra fueron homogéneas, con una media de edad de 29 ± 4 años, en 100% de los pacientes se descartaron patologías asociadas (varicocele, orquiepididimitis, criptorquidia, neoplasias testiculares, infección activa por *Chlamydia* y/o *Mycoplasma*, prostatitis, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, antecedente de torsión testicular, trauma genital, hernioplastias inguinales, parotiditis durante la pubertad) y hábitos que pudieran influir en la espermatogenesis (tabaquismo crónico, marihuana, pesticidas,

quimioterapia, radiación). También se excluyeron pacientes con antecedentes quirúrgicos de orquiectomía, orquidopexia, vasectomía, hernioplastias inguinales, cirugía pélvica y linfadenectomía retroperitoneal.

Se dio seguimiento a los pacientes mediante análisis de semen, después de iniciar el tratamiento con flavonoides a los tres y seis meses posteriores a su primera consulta.

Utilizando el programa estadístico SPSS versión 18, se analizaron las variables con medidas de tendencia central (media), dispersión (desviación estándar de la media) y el intervalo (menor y mayor magnitud de la media), además de distribución de frecuencia simple (porcentajes).

Una vez establecido el tipo de distribución de los datos se procedió a la comparación de los mismos, y la prueba estadística de Fisher. La posible asociación entre diversas categorías se realizará mediante Ji cuadrada.

Para la *medición basal*, la cual corresponde a la primera visita, se encontró lo siguiente:

- **Para oligospermia:** Treinta y dos pacientes (88.8%) presentaban oligospermia leve, dos pacientes (5.5%) oligospermia moderada y dos pacientes (5.5%) oligospermia severa (Figura 1).
- **Para astenospermia:** Veintisiete pacientes (75%) presentaban menos de 50% de progresión lineal o menos de 25% de progresión rápida. Y nueve pacientes (25%) más de 50% de progresión lineal o más de 25% de progresión rápida (Figura 2).
- **Para teratospermia:** En la primera medición, se encontró que los 36 pacientes (100%) presentaba menos de 14% de espermatozoides con morfología normal según criterios de Krüger (Figura 3).

Para la segunda medición, la cual fue realizada al tercer mes de iniciado el tratamiento, se encontró lo siguiente:

- **Para oligospermia:** Veinticuatro pacientes (66.6%) se encontraron sin oligospermia, ocho pacientes (22.2%) continuaban con oligospermia leve, cuatro pacientes (11%) con oligospermia moderada y ningún paciente con oligospermia severa, al realizar la comparación entre la medición basal y la medición en el primer trimestre se encuentran variaciones estadística y clínicamente significativas obteniendo un valor de $p =$

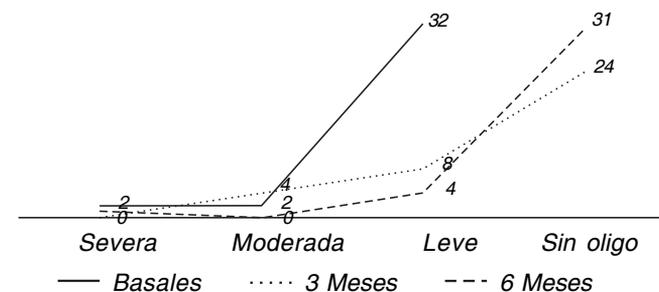


Figura 1. Oligospermia.

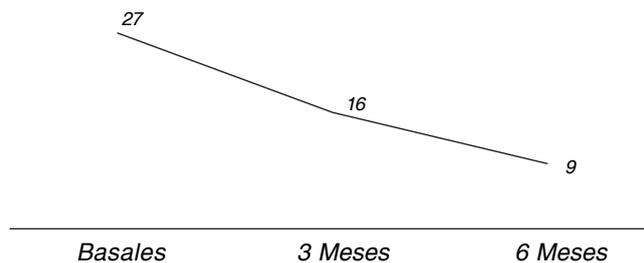


Figura 2. Astenospermia.

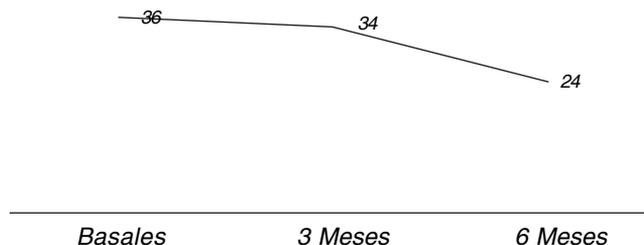


Figura 3. Teratospermia.

0.001, al observarse mejoría en 24 de pacientes en los cuales se observó que ya no presentaban oligospermia (Figura 1).

- **Para astenospermia:** Para el primer trimestre se encontró que 16 pacientes (44.4%) presentaban menos de 50% de progresión lineal o menos de 25% de progresión rápida en contraste con 20 pacientes (55.6%) presentaban más de 50% de progresión lineal o más de 25% de progresión rápida al realizar el análisis estadístico poniendo en contraste la medición de estas dos medias independientes se encontró una diferencia estadísticamente significativa encontrando un valor de $p = 0.01$ (Figura 2).
- **Para teratospermia:** Treinta y cuatro (94.4%) pacientes continuaban con menos de 14% de espermatozoides con morfología normal y sólo dos pacientes (5.6%) mejoraron presentando más de 14% de espermatozoides con morfología normal según criterios de Krüger, pero nuevamente al realizar la comparación de dos medias independientes entre los grupos con la prueba t de Student se obtuvo un valor de $p = 0.8$ de nuevo no siendo estadísticamente significativo (Figura 3).

Finalmente, la *última medición* que se analizó en el seguimiento de los pacientes fue al sexto mes de iniciado el tratamiento con flavonoides, los datos obtenidos fueron los siguientes:

- **Para oligospermia:** Se encontró que 31 pacientes (86.11%) continuaban sin oligospermia, cuatro pacientes (11.11%) con oligospermia leve, ningún paciente con oligospermia moderada y un paciente (2.8%) con oligospermia severa, de nuevo al realizar el análisis estadístico realizando la comparación de ambas me-

días (basal y a los seis meses de tratamiento con flavonoides), se encontró una diferencia estadísticamente significativa encontrando un valor de $p = 0.05$, observando mejoría con el empleo de flavonoides para mejorar la producción de espermatozoides (*Figura 1*).

- **Para astenospermia:** Se encontraron los siguientes datos: Para la medición final del tratamiento con flavonoides, en nueve pacientes (25%) presentaban menos de 50% de progresión lineal o menos de 25% de progresión rápida; sin embargo, 27 pacientes (75%) tenían más de 50% de progresión lineal o más de 25% de progresión rápida. Siendo en este rubro en el cual al realizar la comparación estadística entre las dos medias de forma independiente en la cual se encontró más significancia obteniendo un valor de $p = 0.001$ (*Figura 2*).
- **Para teratospermia:** El resultado final en el seguimiento a los seis meses es el siguiente: 24 pacientes (66%) presentaban menos de 14% de espermatozoides con morfología normal y 12 pacientes (44%) con más de 14% de espermatozoides con morfología normal. Se realizó la comparación mediante la prueba de t de Student obteniendo una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.05$ (*Figura 3*).
Para la fecha de cierre del estudio cuatro de los 29 pacientes (13.7%) que continúan en seguimiento habían logrado embarazar a sus parejas.

DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos con los 36 pacientes que se incluyeron en el estudio, se encontró mejoría clínica y estadística en las tres variables a considerar (cantidad, movilidad y morfología).

Existe homogeneidad en la muestra, ya que todos los pacientes estudiados cumplen con los criterios de inclusión, lo que le puede dar más validez al estudio, además de que a todos los pacientes se les inició el tratamiento con la misma dosis de flavonoides y todos fueron seguidos por el mismo periodo de tiempo realizando dos cohortes en este caso a los tres y a los seis meses.

En cuanto a las variables estudiadas (oligospermia, teratospermia y astenospermia), al realizar el análisis estadístico se pudo corroborar la eficacia del uso de flavonoides. Hasta el cierre del estudio cuatro de 29 pacientes (13.7%) que continúan en seguimiento lograron un embarazo sin algún otro tratamiento adicional.

Actualmente en las guías internacionales de infertilidad masculina no se incluyen a los antioxidantes como parte del tratamiento, sin embargo, este estudio ha demostrado la efectividad de los flavonoides para mejorar cantidad, movilidad y morfología espermática en pacientes con oligoasteneratozoospermia.

Este estudio resulta ser pionero en la investigación del uso de flavonoides como tratamiento de la infertilidad masculina, sin embargo, se requieren de más estudios y un seguimiento más largo para determinar su efectividad real y, sobre todo, su impacto en la fertilidad.

CONCLUSIÓN

Los flavonoides como tratamiento antioxidante son útiles en el manejo de pacientes infértiles con oligoasteneratozoospermia, ya que clínicamente mejoran cantidad, movilidad y morfología espermática aumentando así la posibilidad de lograr la fecundación.

El tiempo mínimo indispensable para obtener mejoría significativa en cuanto cantidad, movilidad y morfología espermática son seis meses de tratamiento con flavonoides.

Existe un aumento real en el índice de embarazos en pacientes que usan flavonoides como tratamiento único para la infertilidad por lo que se recomienda su uso en pacientes con oligoasteneratozoospermia una vez descartadas otras causas de infertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kefer JC, Agarwal K. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *Internat J Urol* 2009; 16: 449-57.
2. Golbidi S, Laher I. Antioxidant therapy in human endocrine disorders. *Med Sci Monit* 2010; 16(1): RA9-24.
3. WHO Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. World Health Organization. Nueva York: Cambridge University Press; 1999.
4. Desai N, Sabanegh H. Free Radical Theory of Aging: Implications in Male Infertility. *Urology* 2010; 75: 14-19.
5. Makker K, Agarwal A. Oxidative stress & male infertility. *Indian J Med Res* 2009; 129: 357-67.
6. Shamsi MB, Venkatesh S. DNA integrity and semen quality in men with low seminal antioxidant levels. *Mutation Research* 2009; 665: 29-36.
7. Agarwal A, Tamer MS. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU International* 2005; 95(2): 503-7.
8. Martinez-Florez S, Gonzalez-Gallego J, et al. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp* 2002; 17(6): 271-8.
9. Andersen OM, Markham KR. Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications. Boca Raton: CRC, Taylor and Francis; 2006.
10. Grotewold E. The science of flavonoids. New York: Springer, 2006.
11. Ciftci H, Verit A, et al. Effects of N - acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *Urology* 2009; 74: 73-6.
12. Stanislavov R, Nikolova V. Improvement of Seminal Parameters with Prelox®: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Trial. *Phytother Res* 2009; 23: 297-302.
13. Krüger TF, Acosta AA, et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 49: 112-17.

Recibido: Febrero 16, 2011.

Aceptado: Mayo 9, 2011.

Aplicación de sellantes de fibrina en el tratamiento de estenosis uretral posterior a uretrotomía

Luis Arturo Becerra Peña,* Román Carvajal García,** Luis Renee González Lucano,*** Gabriela Vázquez Armenta****

RESUMEN

Introducción: La estenosis uretral es un proceso de cicatrización que provoca disminución del flujo urinario. Con una incidencia de 1.4 al 0.9 por ciento de la población masculina mayor de 45 años. Dos terceras partes de las estenosis reaparecen en un intervalo de tres a cuatro meses después del primer tratamiento. **Material y métodos:** Se reclutaron seis pacientes con diagnóstico de estenosis uretral grado I y II, verificada mediante uretrografía. Se les realizó uretrotomía colocando un catéter Foley-lubec modificada con aplicación de sellante de fibrina a través de la vía modificada con seguimientos al mes, tres y seis meses. **Resultados:** La edad promedio 43.8 años (19-70 años). La flujometría mostró datos promedio de Qmax (mL/s): basal 6.5 ± 2.9 y seis meses de 12.5 ± 4.8 ; con significancia con $p < 0.05$. La calificación de calidad de vida mejoró significativamente. Durante los seis meses de vigilancia los pacientes estuvieron libres de recurrencia. **Conclusiones:** El uso de sellantes de fibrina ofrece una terapia adyuvante segura en pacientes con estenosis uretral al disminuir la tasa de incidencia a seis meses de reestenosis y al mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Estenosis uretral, sellantes de fibrina, uretrotomía, terapia adyuvante.

ABSTRACT

Introduction: The urethral stricture is a scar that during the healing process causes a decrease of the urinary flow. With an incidence of 1,4 to 0,9 percent of the masculine population greater of 45 years. In two thirds the stricture reappears at an interval of 3 to 4 months after the first treatment. **Material and methods:** Six patients were recruited with diagnosis of urethral stricture degree I and II, verified by urethrography. Uretrotomy was realized to them placing a Foley-lubec catheter modified with application of fibrin glue through the modified route with follow-up at 1, 3 and 6 months. **Results:** The average age was 43.8 years (19-70 years). The uroflujometry showed mean of Qmax (mL/s): at baseline: 6.5 ± 2.9 and 6 months of 12.5 ± 4.8 ; with significance $p < 0.05$. The evaluation of quality of life improved significantly. During the 6 months of monitoring the patients were free of recurrence. **Conclusions:** The use of fibrin glue offers a safe adjuvant therapy in patients with urethral stricture diminishing the rate of incidence of recurrence at 6 months and significantly improving the quality of life of the patients.

Key words: Urethral stricture, fibrin glue, uretrotomy, adjuvant therapy.

INTRODUCCIÓN

La estenosis uretral es un proceso de cicatrización que durante su remodelación condiciona a la disminución en la elasticidad de ésta, provocando disminución de la luz uretral y disminución del flujo urinario. A pesar que se desconoce la incidencia exacta de la estenosis uretral en México, se ha observado una incidencia en

países desarrollados de 1.4 al 0.9 por ciento de la población masculina mayor de 45 años.¹

La mayoría de las estenosis son resultado de traumatismo, desafortunadamente el trauma uretral iatrogénico es común y es una de las complicaciones más frecuentes de la práctica urológica en más de la mitad de los casos, como el sondeo uretral,² cistoscopia, prostatectomía, braquiterapia, cirugía por epispadias y Resección Transuretral de Próstata (RTUP).³

* Investigador principal, Departamento de Urología, Hospital Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jal. ** Jefe de Servicio del Departamento de Urología, Hospital Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jal. *** Laboratorio de Inmunología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jal. **** Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jal.

Existen varias modalidades de tratamiento de la estenosis uretral, una de las más utilizadas es la uretrotomía interna (UI), la cual consiste en cualquier procedimiento que libere una estenosis por medio de una incisión transuretral. Este procedimiento requiere de una ruptura a través de las fibras de colágeno del tejido cicatrizal hasta el tejido sano, permitiendo que la cicatriz se expanda (liberación de la contractura de la cicatriz) y el lumen aumente. Posteriormente se coloca un catéter uretral que permite el drenaje de orina e impide la aproximación epitelial durante las fases tempranas de la cicatrización.⁴

Con la aposición epitelial, el proceso de curación de la herida ocurre por primera intención. La UI no provee aproximación epitelial, por lo que el proceso de reparación del epitelio ocurre por segunda intención. Este proceso ocurre desde los bordes de la herida de manera lenta, promoviendo las fuerzas de contracción que tienen por objetivo limitar el área que requerirá epitelización.³

La estenosis uretral tiende a recurrir posterior a la uretrotomía o dilatación, con porcentajes de éxito que pueden variar dependiendo de la longitud y localización; la recurrencia es impredecible, a pesar de periodos libres de síntomas.⁵ Dos terceras partes de las estenosis reaparecen en un intervalo de tres a cuatro meses después del primer tratamiento,^{6,7} 55% de las recurrencias se presentan a los 12 meses después de una UI y sólo 6% después de cinco años.

Debido a las complicaciones asociadas, el gran número de visitas al médico, la alta tasa de recurrencia y los costos relacionados, la calidad de vida del paciente con estenosis uretral disminuye notablemente presentando en ocasiones depresión, ansiedad y diversos problemas en su vida sexual y laboral.⁸ Lo que generó un costo anual de 200 millones de dólares para los sistemas de salud en EUA en el 2000, con un costo promedio por persona de \$6,000 dólares por año.^{3,9}

Con la aplicación de los sellantes de fibrina transuretral posterior a la uretrotomía, se provocará una fijación del medicamento a las fibras de colágeno, evitando la unión entre éstas y la retracción de la misma, mejorando las características de la cicatrización lo que disminuirá el índice de recidiva. Con esta técnica se obtiene un recubrimiento sobre la sonda uretral, lo que contribuye a la reepitelización de la uretra y la disminución de posibles nuevas zonas de estenosis.

Los sellantes de fibrina aplicados a través de una sonda Foley-Lubec modificada (*Figura 1*), la cual hace llegar el sellante a la zona de la herida quirúrgica, ofrecen una innovadora alternativa para los pacientes, mejorando de manera fisiológica y segura las características de la cicatrización posterior a una uretrotomía, además de aumentar el periodo libre de estenosis de los pacientes en comparación al tratamiento convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue realizado bajo la autorización del comité de ética institucional. Se recabaron 6 pacien-

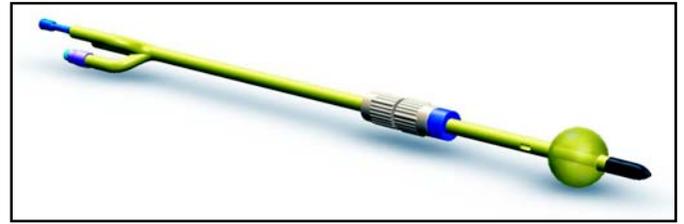


Figura 1. Esquema de la sonda tipo Lubec, cuenta con una tercera vía, la cual libera el medicamento en la uretra, así como un anillo de tracción el cual ocluye el meato.

tes con diagnóstico de estenosis uretral grado I y II, con estenosis no mayores a 1 cm verificada mediante uretrografía. Se les determinó etiología, manifestaciones clínicas, sitio de la estenosis

La evaluación preoperatoria incluyó historia clínica, examen físico completo, cultivo de orina, examen general de orina, flujometría urinaria y uretrograma. Se recabaron sus datos generales (edad, grado de estenosis, etiología de la estenosis, años de evolución y número de dilataciones en el último año).

En todos los pacientes se realizó uretrotomía interna mediante cortes en frío en posición del reloj a las 12 horas con uretrotomo 21Fr, cuchilla recta o en media luna y óptica de 0° a visión directa. Se colocó un catéter Foley-lubec modificado el cual tiene una tercera vía para aplicación del medicamento. Se procede a la aplicación de 2 mL de sellante de fibrina a través de la vía modificada de la sonda Foley-lubec, la cual desemboca a 2 cm del globo dentro de la uretra, distribuyéndose a lo largo de ésta, en el espacio entre la uretral y la sonda. Manejo postoperatorio y seguimiento.

La sonda fue retirada de 10 a 14 días posteriores a la cirugía. Se realizaron seguimiento en todos los pacientes al mes, a los tres y seis meses. Se les realizó flujometría urinaria y un cuestionario de calidad de vida en las tres revisiones posquirúrgicas, además de uretrografía en la visita final.

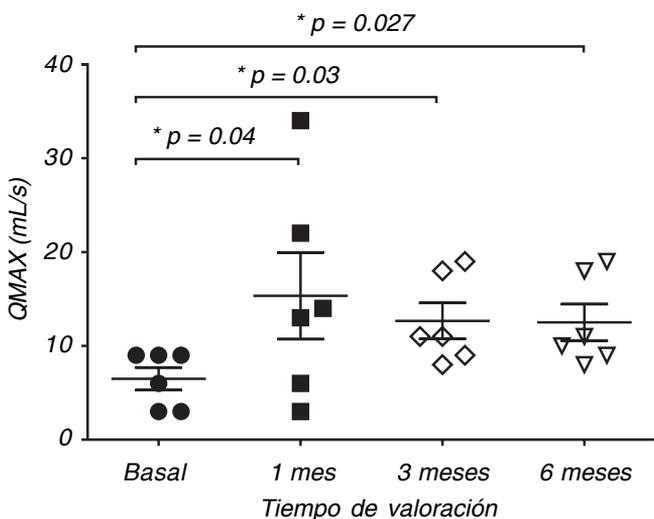
El análisis de las variables fue realizado mediante pruebas de estadística descriptiva y medidas de tendencia central y dispersión. Prueba t-Student para muestras dependientes y pruebas de Kolmogorov-Smirnov, considerando significancia estadística con una $p = 0.05$. Los cálculos se realizaron en el paquete estadístico GraphPad 5.

RESULTADOS

Se estudió un total de seis pacientes con diagnósticos de estenosis uretral, los cuales fueron reclutados y sometidos a la aplicación transuretral de sellante de fibrina posterior a uretrotomía interna óptica; en todos los pacientes se realizó un sólo corte a las 12 horas. Todos los pacientes completaron su seguimiento durante un periodo de seis meses. La edad promedio de los pacientes fue de 43.8 años (rango, 19-70). Todos los pacientes presentaban estenosis grado I y II de la escala de Jordán. En uno de los

Cuadro 1. Datos demográficos de los pacientes sometidos a uretrotomía.

Variable	Datos cualitativos	
	n	%
Sexo		
Masculino	6	100
Etiología		
RTUP	1	16.7
Cateterismo	5	83.3
Grado estenosis Jordan		
I	1	16.7
II	5	83.3
Sitio		
Peneana	3	50.0
Bulbar	2	33.3
Membranosa	1	16.7
	Datos Cuantitativos	
	Promedio±ES	
Edad	43.8 ± 20.4	
Años de evolución	2 ± 2	
Dilataciones/año	1.6 ± 1.6	

**Figura 2.** Promedios de QMAX de los pacientes. Prueba t de Student para muestras dependientes; * p < 0.05.

pacientes la causa de la estenosis fue secundaria a RTUP y los cinco restantes fueron secundarios a cateterismo uretral previo (Cuadro 1). Los pacientes tuvieron un promedio de 1.6 dilataciones en el último año (rango, 0-4 veces).

Uno de los pacientes presentó una infección de vías urinarias posterior al retiro de la sonda, la cual cedió con antibióticoterapia, en otro de los pacientes se presentó una nueva zona de estenosis en un sitio diferente al tratado originalmente.

La flujometría muestra los datos promedio de Qmax (mL/s): basal 6.5 ± 2.9 DE; en el 1er. mes 15.33 ± 11.31 DE; a los tres meses 12.67 ± 4.7 DE; a los seis meses fue de 12.5 ± 4.8 DE; al realizar las pruebas estadísticas, estos resultados fueron estadísticamente significativos al compararlos contra la medición basal con una $p < 0.05$ (Figura 2). Nuestros resultados muestran una estabilización del Qmax a partir del tercer mes.

Durante los seis meses de vigilancia los pacientes estuvieron libres de recurrencia (Figura 3), a ninguno fue necesario someterlo a dilatación o nueva uretrotomía.

El cuestionario de calidad de vida mostro resultados muy favorables, observándose resultados estadísticamente significativos en los primeros tres meses, para posteriormente estabilizarse hasta el sexto mes (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

El éxito a corto plazo de las estenosis uretrales después de una uretrotomía puede ir solamente hasta 33-50% de los casos a 12 meses.^{10,11} La principal causa de falla es la aparición de nuevo tejido cicatrizal alrededor del anillo fibrótico liberado, lo que requiere nuevas intervenciones, con esto disminuye la tasa de curación o en su defecto empeora la extensión de la lesión uretral.¹²

Debido a esta problemática se han realizado investigaciones para el desarrollo de nuevos medicamentos y tecnología para tratar esta patología. Se han intentado la aplicación de diversos fármacos con la finalidad de disminuir la fibrosis en la cicatrización del epitelio uretral.

Recientemente se ha propuesto la utilización de medicamentos y componentes de la cascada de coagulación que modifiquen el proceso de cicatrización en la zona de estenosis. En el 2004 Ayyildiz aplicó una irrigación de 10 mg/L de mitomicina C en la uretra lastimada de ratas Wistar, para inhibir la proliferación de fibroblastos y prevenir la formación de la cicatriz, obteniendo una disminución de la fibrosis con una significancia con $P < 0.05$.¹³ En el 2007 Shirazi aplicó captopril en gel al 0.1%, obteniendo una disminución de la recurrencia en este tipo de pacientes con una $P < 0.05$.¹⁴

La aplicación de sellantes de fibrina y proteínas coagulables en los sitios de cicatrización en modelos experimentales han demostrado ser una alternativa prometedora para modificar el proceso de cicatrización. Brown aplicó injertos de piel con sellantes a base de fibrina en un modelo de ratas Sprague-Dawley con la finalidad de evitar la contracción de la herida, resultando en una menor contracción de ésta. El mecanismo por el cual los sellantes de fibrina inhiben la contracción de la herida se puede relacionar con el incremento de la adherencia de éste a la cama de la herida, ofreciendo ventajas sobre los tratamientos habituales.¹⁵

Yücel estudió los efectos de los sellantes de fibrina en el epitelio de la cavidad oral en un modelo de ratas tipo Sprague-Dawley, a las cuales se les extrajo un molar y posteriormente se aplicó un sello de fibrina, obteniendo como resultados menor reacción a cuerpo extraño, disminución

Cuadro 2. Mediciones de la escala análoga visual de calidad de vida basal y a los seis meses posteriores a la uretrotomía.

Medida escala Análoga visual	Promedio \pm ES		p
	Basal	6 meses	
Vaciado incompleto	4.2 \pm 0.4	1.7 \pm 1.2	*0.007
Frecuencia	4.0 \pm 1.5	1.7 \pm 0.8	*0.009
Intermitencia	4.2 \pm 0.4	2.5 \pm 1.0	*0.03
Urgencia	4.0 \pm 0.6	1.7 \pm 1.2	*0.005
Chorro	4.3 \pm 0.8	2.3 \pm 1.4	*0.006
Indecisión	3.8 \pm 0.8	1.8 \pm 1.2	*0.006
Nicturia	4.2 \pm 0.4	1.7 \pm 1.2	*0.006
Calidad Total	4.3 \pm 0.5	2.0 \pm 1.1	*0.009

Prueba t de Student para muestras dependientes; * $p < 0.05$

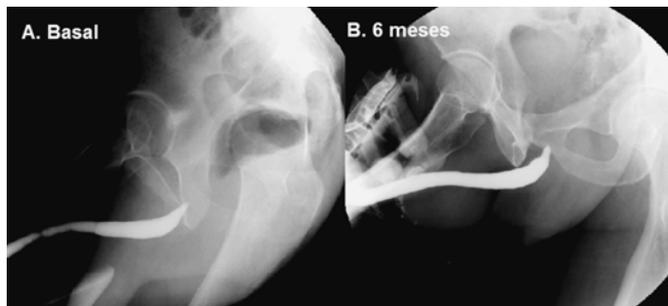


Figura 3. Urograma representativo. Urogramas de paciente número 6. **A)** Urograma basal prequirúrgico. **B)** Urograma a los seis meses posteriores de la cirugía.

en la incidencia de abscesos y menor necrosis del tejido.¹⁶

El uso de los sellantes de fibrina en el tracto urinario es muy diverso (*Cuadro 3*), en la uretra han tenido buenos resultados, como lo demostró Hick en el 2004, el cual lo aplicó en las líneas de sutura de 18 pacientes sometidos a uretroplastia, disminuyendo con esto la extravasación de orina hasta en siete días y mejorando las características de la cicatriz en comparación con el grupo control.¹⁷

En el presente estudio presentamos un nuevo uso de los sellantes a base fibrina mediante su administración transuretral mediante una sonda modificada de tres vías posterior a la realización de la uretrotomía interna óptica, se encontró que los pacientes experimentaron mejoría notable en los valores de la flujometría en todas las visitas de seguimiento; la tasa de reestenosis a seis meses fue de cero. Se han reportado tasas de recurrencia en procedimientos sin ningún tipo de adyuvante de hasta de 70% en los tres primeros meses posteriores a la primera uretrotomía.¹¹ Es notable destacar la mejoría en la calidad de vida de estos pacientes, la cual fue reportada como estadísticamente significativa. Se presentó como complicación en uno de los pacientes una nueva lesión estenótica en un sitio diferente al de las estenosis original más sin presentar sintomatología clínica.

Cuadro 3. Uso de sellantes de fibrina en urología

1. Hemostática	Nefrectomía parcial abierta Nefrectomía parcial laparoscópica Nefrolitotomía percutánea Manejo de lesión esplénica Circuncisión Cistitis hemorrágica
2. Sellante del tracto urinario	Pieloplastia abierta y laparoscópica Anastomosis uretral Reconstrucción uretral Prostatectomía simple retropúbica Prostatectomía radical retropúbica Lesión vesical Linfadenectomía Cierre de tracto en nefrolitotomía percutánea
3. Adhesión tisular	Reconstrucción en casos de fourmier Cierre de fístulas Injerto de piel Uretroplastia compleja

Modificado de: Evans, L. A. and A. F. Morey (2006). Current applications of fibrin sealant in urologic surgery. *Int Braz J Urol* 32(2): 131-41.

Este nuevo tratamiento adyuvante en las estenosis uretrales ofrece una alternativa segura y prometedora para la disminución de la recurrencia de estenosis uretral a corto plazo.

El seguimiento de a largo plazo de estos pacientes proveerá de datos definitivos del éxito de esta terapia adyuvante, así como de interés es incluir un grupo control sin el uso de tratamiento adyuvante con sellantes a base fibrina para evaluar la eficacia de esta terapia.

CONCLUSIONES

El uso de sellantes de fibrina ofrece una terapia adyuvante segura en pacientes con estenosis uretral al disminuir la tasa de incidencia a seis meses de reestenosis y al mejorar la calidad de vida de los pacientes. Para confirmar la eficacia de este tratamiento sería necesaria la realización de un ensayo clínico a doble ciego placebo controlado para evaluar el beneficio práctico de este protocolo de tratamiento.

ABREVIATURAS

- **RTUP:** Resección transuretral de próstata.
- **UI:** Uretrotomía interna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santucci RA, Joyce GF, Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol* 2007. 177(5): 1667-74.

2. Fichtner J, et al. Long-term outcome of ventral buccal mucosa onlay graft urethroplasty for urethral stricture repair. *Urology* 2004; 64(4): 648-50.
3. Anger JT, et al. The morbidity of urethral stricture disease among male medicare beneficiaries. *BMC Urol* 2010; 10: 3.
4. Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR. Campbell-Walsh urology. Wein AJ, Kavoussi LR (eds.). 9th. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007.
5. Donald JJ, Rickards D, Milroy EJ. Stricture disease: radiology of urethral stents. *Radiology* 1991; 180(2): 447-50.
6. Heyns CF, et al. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? *J Urol* 1998; 160(2): 356-8.
7. Hosseini J, Kaviani A, Golshan AR. Clean intermittent catheterization with triamcinolone ointment following internal urethrotomy. *Urol J* 2008; 5(4): 265-8.
8. Tsang KK, Garraway WM. Impact of benign prostatic hyperplasia on general well-being of men. *Prostate* 1993. 23(1): 1-7.
9. Santucci R, Joyce G, Wise M. Male urethral stricture disease. *J Urol* 2007; 177(5): 1667-74.
10. Holm-Nielsen A, Schultz A, Møller-Pedersen V. Direct Vision Internal Urethrotomy. A Critical Review of 365 Operations. *BJ Urol* 1984. 56(3): 308-12.
11. Hosseini SJ, Kaviani A, Vazirnia AR. Internal urethrotomy combined with antegrade flexible cystoscopy for management of obliterative urethral stricture. *Urol J* 2008; 5(3): 184-7.
12. Barbagli G, Lazzeri M. Surgical treatment of anterior urethral stricture diseases: brief overview. *Int Braz J Urol* 2007; 33(4): 461-9.
13. Ayyildiz A, et al. Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture. *Int J Urol* 2004; 11(12): 1122-6.
14. Shirazi M, et al. Effect of intraurethral captopril gel on the recurrence of urethral stricture after direct vision internal urethrotomy: Phase II clinical trial. *Int J Urol* 2007; 14(3): 203-8.
15. Brown DM, et al. Decreased wound contraction with fibrin glue-treated skin grafts. *Arch Surg* 1992; 127(4): 404-6.
16. Yucel EA, et al. Effects of fibrin glue on wound healing in oral cavity. *J Dent* 2003; 31(8): 569-75.
17. Hick EJ, Morey AF. Initial experience with fibrin sealant in pendulous urethral reconstruction. Is early catheter removal possible? *J Urol* 2004; 171(4): 1547-9.

Recibido: Febrero 16, 2011.

Aceptado: Abril 12, 2011.

Estudio de citocromos P450 en cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna, en una población mexicana

Esaú Floriano-Sánchez,^{*} Noemí Cárdenas-Rodríguez,^{*} Cindy Rodríguez-Bandala,^{*} Melchor Castro-Marín,^{****} Efraín Flores-Terrazas,^{****} Julio López-Silvestre,^{****} Miguel Ángel Zapata-Villalba,^{****} Luis Alejandro Ortega-Aragón,^{*} Gadu Campos-Salcedo^{****}

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de próstata (CaP) es la segunda causa de muerte en hombres por cáncer a nivel mundial. Se están estudiando varios citocromos en CaP; para el caso del CYP4F8 Y 8A2, existen pocos estudios en la literatura. En este estudio se determinó la presencia del CYP4F8 y 8A2 en cáncer de próstata e hiperplasia prostática. **Material y métodos:** Se obtuvieron 32 muestras de hiperplasia y 32 de cáncer y se estandarizaron las condiciones para detectar por inmunohistoquímica la presencia de CYP4F8 y CYP8A2 en los tejidos. **Resultados:** El CYP4F8 y 8A2 se expresaron en cáncer de próstata y no en hiperplasia prostática. **Conclusiones:** Los resultados anteriores sugieren que CYP4F8 y CYP8A2 podrían ser utilizados como factores pronósticos y/o detección temprana, realizando estudios en biopsias de pacientes sospechosos de cáncer de próstata.

Palabras clave: Cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, CYP4F8, CYP8A2

ABSTRACT

Background: Prostate cancer is the second cause of death in men by cancer worldwide. Scientists are studying several cytochromes in prostate cancer, in the case of CYP4F8 and 8A2, exist few studies in the literature. In this study we determined CYP4F8 and CYP8A2 expressions in prostate cancer and prostatic hyperplasia. **Material and methods:** We obtained 32 samples of prostatic hyperplasia and 32 of prostate cancer and standardized conditions by immunohistochemistry to detect the presence of CYP4F8 and 8A2 in the tissues. **Results:** CYP4F8 and 8A2 were expressed in prostate cancer and not expressed in prostatic hyperplasia. **Conclusions:** The results suggested that CYP4F8 and 8A2 could be used as a prognostic factor in patients suspected of prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, prostatic hyperplasia, CYP4F8, CYP8A2.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la segunda causa de muerte en hombres por cáncer después del cáncer de pulmón a nivel mundial.¹ En México las tres principales causas de muerte por tumores malignos en el año del 2009 correspondieron a los de próstata (17.1%), tráquea, bronquios y pulmón (16.6%) y estómago (10.4%).² La hiperplasia prostática (HPB) es una enfermedad caracterizada por aumento de las células epiteliales y estromales en el área periuretral de la próstata que se desarrolla en la zona transicional.³ Se desconocen las causas específicas que determinan el inicio y la progresión del CaP, sin embargo, se

atribuyen factores genéticos y ambientales en la evolución de esta enfermedad.⁴ El comienzo y la progresión de CaP están influidos por los andrógenos.⁵

El sistema citocromo P450 (CYP 450) es una enorme y diversa superfamilia de proteínas que en el hombre están asociadas a la membrana citoplasmática, mitocondrial y del retículo endoplásmico, donde actúan metabolizando cientos de sustancias endógenas y exógenas.⁶ Mediante una combinación de investigación de cDNA y amplificación rápida del cDNA terminó el análisis y secuenciación de una nueva isoforma del citocromo P450 humano de la subfamilia 4F. La isoforma 4F se designa CYP4F8 y se expresa principalmente en el

* Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, IPN. México, D.F. ** Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Escuela Médico Militar, México, D.F. *** Laboratorio de Neuroquímica, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F. **** Servicio de Urología, Hospital Central Militar, México, D.F.

hígado humano, seguido por el riñón, corazón y músculo esquelético.⁷

Los CYP 450 tienen un papel central en el metabolismo oxidante de xenobióticos, incluidos los medicamentos contra el cáncer, los agentes cancerígenos, y compuestos endógenos.⁸ Varias estrategias terapéuticas están siendo desarrolladas para aprovechar la presencia, la sobreexpresión y la actividad del sistema P450 en tumores.⁹

Por ser el CYP4F8 un citocromo de reciente descubrimiento, los estudios en los que se han empleado son de número reducido más aun aquellos en los que buscan su presencia en algún tipo de cáncer. Existen a la fecha un par de estudios en los que han buscado la expresión de CYP4F8 en cáncer de colon y en cáncer de ovario.

En el cáncer colorrectal en comparación con el colon normal, la mayor inmunorreactividad fue para CYP2S1 de la tinción inmunohistoquímica. Mientras que CYP1A1, CYP2F1, CYP2R1, CYP4F8, CYP4V2, y CYP4Z1 en más de 80% de los núcleos fueron negativos para estos citocromos.¹⁰

En el cáncer de ovario se encontró la ausencia de expresión proteica en CYP1A1, CYP4F8, CYP24 y CYP39, en comparación con ovario normal.¹¹

En cuanto al CYP8A2, la primera ocasión en la que fue reportada la existencia de este citocromo fue en el año de 1994 por Yokoyama y cols., mediante un estudio descriptivo del gen humano para la codificación de la prostaciclina sintasa (PGIS). La función de este gen consiste en la síntesis de prostaglandina I₂ a partir de prostaglandina H₂, por lo que tiene un papel en el proceso inflamatorio.¹²

Después en el año 2001 Chevalier y cols. reportaron sobre variantes alélicas que afectan la región que codifica para CYP8A2, las cuales causan cambios en los aminoácidos, sin que aun existan análisis sobre estas variantes en el riesgo de cáncer.¹³

De acuerdo con lo anterior, el objetivo del presente estudio fue detectar, por primera vez, la expresión de CYP4F8 y CYP8A2 en cáncer de próstata e hiperplasia prostática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos de estudio

Se sometieron a estudio 64 tejidos de pacientes registrados en la libreta de intervención quirúrgica de la sala de urología del Hospital Central Militar dentro del periodo comprendido del año 2005 al 2010 de acuerdo con los criterios de inclusión y no inclusión.

Criterios de inclusión

- Tejido de pacientes con diagnóstico histopatológico de CaP.
- Tejidos de pacientes con diagnóstico de HPB analizados en el Departamento de Patología dentro del periodo comprendido del año del 2005 al 2010.

Criterios de no inclusión

- Tejidos de pacientes con diagnóstico de CaP que hallan sido obtenidos por cualquier otro procedimiento que no sea prostatectomía radical.
- Tejidos de pacientes con diagnóstico de HPB obtenidos por biopsia.

Tipo de estudio:

Inmunohistoquímica: Por microscopía de luz, las muestras de tejidos de CaP y HPB fueron fijadas por inmersión en formalina (pH = 7.4) y se embebieron en parafina. Para el análisis histológico, secciones de tejido (3 µm) fueron teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). Las secciones de tejido fueron teñidas con ácido periódico de Schiff's (PAS) para mostrar los polisacáridos, mucopolisacáridos y glicoproteínas de la membrana celular.

Los cortes fueron incubados con ácido peryódico durante 5 min y lavados con agua destilada. Los cortes fueron incubados con el reactivo de Schiff's durante 5 min y contrateñidos con hematoxilina por 30 s. El perfil histológico de cinco campos seleccionados aleatoriamente fueron registrados utilizando el software KS-300 (Carl Zeiss, Jena, Germany). El porcentaje de área dañada con alteraciones histopatológicas fue obtenido (magnificación 400x). Para la inmunohistoquímica las secciones de tejido (3 µm) se desparafinaron y se calentaron para desenmascarar los sitios antigénicos; la actividad endógena de la peroxidasa fue bloqueada con 0.03% de H₂O₂ en metanol absoluto. Las secciones de tejido fueron incubadas toda la noche a 4 °C a una dilución 1:100 de anti-CYP4F8 y a una dilución 1:50 para anti-CYP8A2 en solución TRIS. Se removió el anticuerpo primario y se realizaron dos lavados repetitivos con TRIS, los cortes fueron incubados con una dilución 1:500 de anticuerpo policlonal de conejo como anticuerpo secundario y se realizaron dos lavados repetitivos con TRIS. Los anticuerpos unidos se detectaron con el complejo avidina-biotina (ABC-kit Vectastain) y la diamidinobenzidina como sustrato. Después de lavar repetidamente con TRIS los cortes fueron contrateñidos con hematoxilina. Todos los cortes fueron incubados bajo las mismas condiciones con la misma concentración de anticuerpo y en la misma corrida, por lo tanto, la inmunotinción fue comparable. Todos los especímenes fueron examinados por el microscopio de luz Axiovert 200M (Carl Zeiss, Jena, Germany). Para el análisis morfométrico automatizado, el porcentaje de células positivas (color marrón) se determinaron con un analizador de imágenes computarizado KS-300 3.0 (Carl Zeiss, Jena, Germany). Este equipo detecta automáticamente las células positivas determinando su porcentaje por campo. Cinco campos aleatorios fueron estudiados a una magnificación de 100 (área total 1,584,000 µ²). Los resultados fueron expresados como porcentaje.

RESULTADOS

Los pacientes con CaP tuvieron un antígeno prostático específico (APE) de 9.62 y una edad promedio de 65.8 años. Los pacientes con HPB tuvieron una APE de 7.91 y una edad promedio de 68.5 años.

De los pacientes con CaP, 6% presentaron un Gleason de puntuación 3, 3% un Gleason de puntuación 4, 40% un Gleason con puntuación 6, 36% un Gleason de puntuación 7 y 15% un Gleason de 8.

La categoría de las edades en la que más se presentó el cáncer de próstata en este estudio fue de 66-75 años con 38% seguido del rango de 56-65 años con 34%.

Se detectó la presencia de CYP4F8 y CYP8A2, por primera vez, en cáncer de próstata en comparación con tejido hiperplásico en donde no se observó la presencia (Figuras 1 y 2).

DISCUSIÓN

Con base en estudios previos es posible observar que sólo se ha detectado la expresión de CYP4F8 en algunos tejidos del organismo,^{11,14} pero en esta investigación se demostró por primera vez la expresión de este citocromo (CYP4F8) en CaP. Sobre esto último podemos sugerir que probablemente tenga un papel en la regulación de los procesos inflamatorios dado que ya se demostró el papel de TNF- α y la interleucina 1 β y el papel de la enzima en el metabolismo de leucotrienos, por otro lado, dado su papel en la detoxificación de ácidos hidroxiperoxi eicosatetraenoicos (HETES), subproductos de la lipoperoxidación, y que también el factor de transcripción AP-1 está involucrado en la expresión de su gen.¹¹

El CYP8A2 (conocido como prostaciclina I2 sintasa) está conformado por 1,500 nucleótidos que codifican para una proteína de 500 aminoácidos localizado en el cromosoma 20q13.13. Este CYP no posee la típica actividad de

monooxigenasa de los otros, ya que cataliza el rearrreglo de prostaglandina H2 (PGH2) a prostaglandina I2 (PGI2). CYP8A2 posee un residuo de Tyr 430 que es nitrado por peroxinitrito que resulta en la inhibición de la actividad catalítica de este CYP.^{15,16}

Se expresa constitutivamente y puede ser sobreexpresado por citocinas, hormonas reproductivas y factores de crecimiento. Además CYP8A2 puede acoplarse funcionalmente con ciclooxigenasas (COX) y fosfolipasas.¹⁷

Con respecto al papel del CYP8A2 en la carcinogénesis, Frigola y cols., en 2005, encontraron una hipermetilación en el promotor de CYP8A2 en cáncer colorectal.¹⁸ Poole y cols., en 2006, encontraron que seis repeticiones polimórficas en los alelos de CYP8A2 (<6R/<6R) se asociaron con un riesgo en el incremento de pólipos colorrectales en comparación con el genotipo silvestre (6R/6R).¹⁹ Stearman y cols., en 2007, y Nemenorff y cols., en 2008, mencionaron la importancia de la vía del ácido araquidónico en cáncer de colon y pulmón, así como en otras enfermedades inflamatorias. En cáncer de pulmón, CYP8A2 se encuentra regulada. En ratones transgénicos con sobreexpresión de CYP8A2 se ha visto una protección contra carcinógenos del humo de tabaco que inducen la formación tumoral en pulmón, por lo que tendría un papel en la quimioprevención.^{20,21}

Por otro lado, Kajita y cols., en 2005, analizaron la expresión del ARNm de COX-2, tromboxano A2 (TXA2) y CYP8A2 por RT-PCR en carcinoma papilar tiroideo y en tejidos normales. En este estudio se incrementó de manera significativa (TXA2), se incrementó de manera no significativa la presencia de COX-2, pero no así la de CYP8A2.²²

En nuestro estudio, al analizar la presencia de CYP8A2 en tejido de CaP encontramos expresión de este citocromo en el tejido prostático. Los resultados sugieren que los porcentajes de área marcada para este CYP fueron más elevados y frecuentes conforme la edad, Gleason y APE incrementaron.

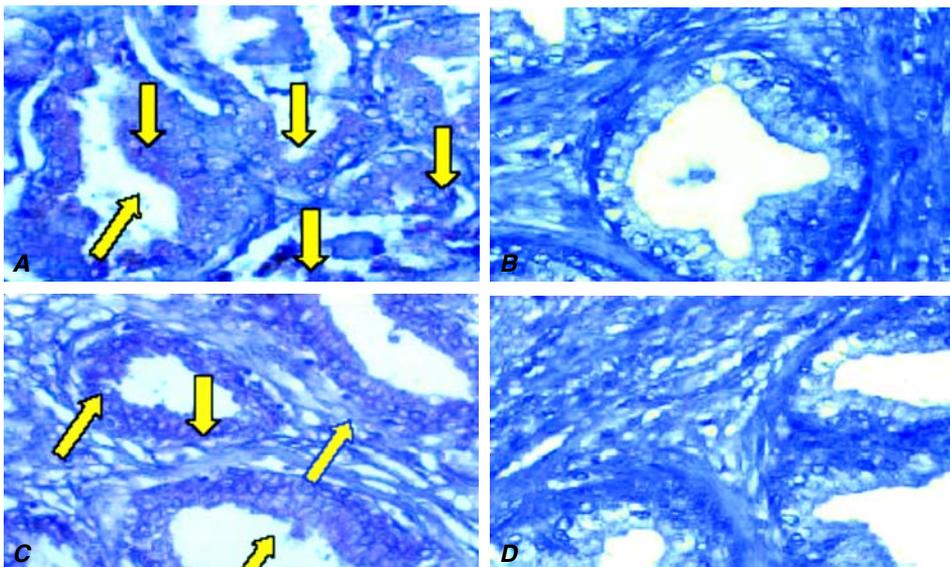


Figura 1. Determinación por inmunohistoquímica de la presencia de CYP4F8 en la glándula y estroma en CaP y HPB. (A) Glándula de CaP. (B) Glándula de HPB. (C) Glándula de CaP y (D) Glándula de HPB.

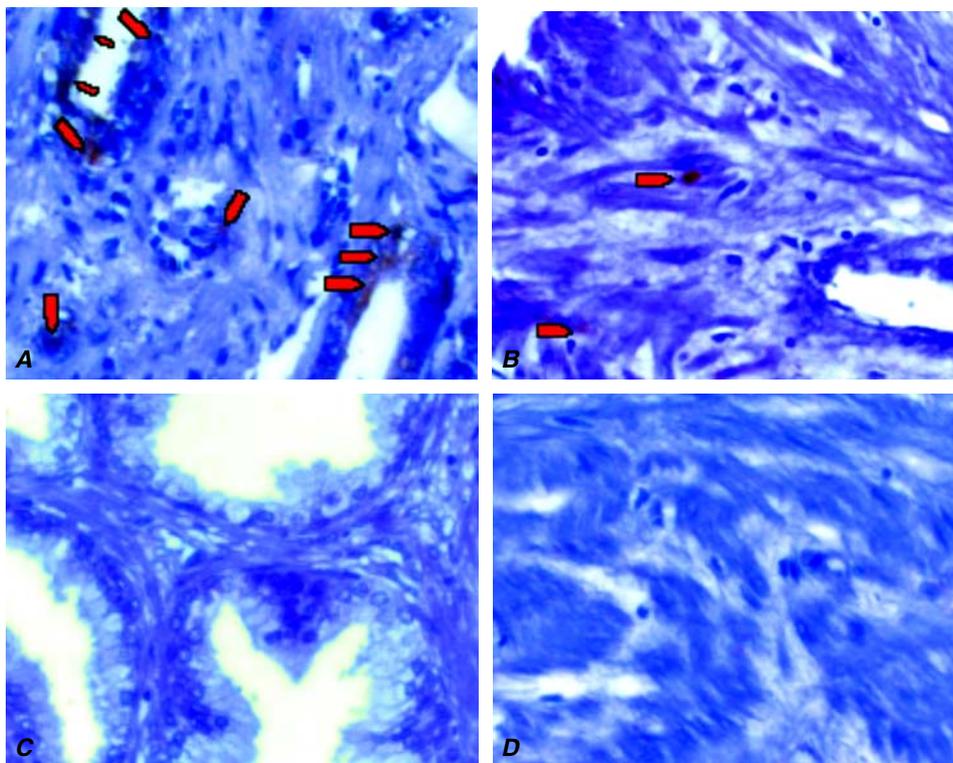


Figura 2. Determinación por inmunohistoquímica de la presencia de CYP8A2 en la glándula y estroma en CaP y HPB. (A) Glándula de CaP. (B) Estroma de CaP. (C) Glándula de HPB y (D) Estroma de HPB.

De acuerdo con las evidencias anteriores, probablemente CYP4F8 y CYP8A2 tengan un papel regulatorio en el estrés oxidante durante la transformación de las células normales a cancerosas en la próstata, sobre todo porque este último está involucrado en la vía inflamatoria.

CONCLUSIONES

En este estudio demostramos que el CYP4F8 y CYP8A2 son expresados en tejido de CaP y no en tejido con HPB. Este hallazgo nos podría indicar que las células tumorales en el CaP se encuentran reguladas en cierta parte por el metabolismo endógeno y de xenobióticos, así como por el estrés oxidante dado la participación del sistema CYP450 en estos fenómenos. Lo anterior puede generar cambios genéticos continuos que se manifiestan como un aumento en las anormalidades cromosómicas y en las mutaciones, lo que a su vez puede propiciar la génesis y propagación tumoral. Con los resultados obtenidos se podría sugerir que el CYP4F8 y CYP8A2 pueden ser empleados como marcadores de detección temprana y/o seguimiento o como factores pronósticos en pacientes con CaP; sin embargo, están justificados estudios posteriores que aclaren el papel de la quimiopreención de estos citocromos para alargar la aparición clínica del CaP a lo largo de la vida del paciente o bien para que sean utilizados como verdaderos factores pronósticos.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con fondos de CONACYT (proyecto: SALUD-2010-01-140535, del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social) y por el IPN (SAPPI, Proyecto SIP: 20113894). LAOA beca No.241493 y CRB beca No.265693 por el CONACYT. PIFI (IPN) No. 3387, 3391 y 3357; CAVJ, SAPM y JJMH. Se le agradece a la Fundación Gonzalo Rio Arronte IAP, México, por la donación del Microscopio Confocal Axiovert 200 M.

ABREVIATURAS

- **CaP:** Cáncer de próstata.
- **HPB:** Hiperplasia Prostática Benigna.
- **CYP4F8-8A2:** Citocromo P4504F8-8A2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sona EH, D'Arcy JC, Holman Z, Wisniewski S, Semmens J. Prostate cancer: socio-economic, geographical and private-health insurance effects on care and survival. *BJ Urol* 2004; 95: 51-8.
2. Guía Clínica. Sociedad Mexicana de Cirugía. Hiperplasia Prostática Benigna; 2003.
3. Guess H. Benign prostatic Hyperplasia: antecedents and natural history. *Epidemiology Rev* 1992; 14: 131-53.
4. Ahmed M, Lee CT, Oesterling JE. Current trend in the epidemiology of prostatic disease: benign hyperplasia and

- adenocarcinoma. In: Naz RK (ed.). *Prostate: Basic and Clinical Aspects*, 1997; 14: 589-99.
5. Fleshner N, Trachtenberg J. New developments and controversies in androgen deprivation therapy for advanced prostatic carcinoma. *A.U.A. Update Series* 2009; 3: 278-9.
 6. Danielson P. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab* 2007; 6: 561-97.
 7. Wang Y, Bell JC. Gene regulation of CYP4F8 in human keratinocyte HaCaT cells. *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010; 38: 100-7.
 8. Murray GI. The role of cytochrome p450 in tumour development and progression and its potential in therapy. *J Pathol* 2000; 192: 419.
 9. Chun YJ, Kim S. Inhibitors as new promising anti-cancer agents: future therapeutic directions. *Med Res Rev* 2003; 23: 657-68.
 10. Gonzalez ZM, Ensz LM, Mukhina G, Lebovitz RM, Zwacka RM, Engelhardt JF, Oberley LW, Dawson VL, Dawson TM. Manganese superoxide dismutase protects nNOS neurons from NMDA and nitric oxide-mediated neurotoxicity. *J Neurosci* 2008; 18: 2040-55.
 11. Kikuta Y, Kusunose E. A novel form of cytochrome P-450 family 4 in human polymorphonuclear leukocytes. cDNA cloning and expression of leukotriene B₄ omega-hydroxylase. *J Biol Chem* 1993; 268: 9376-80.
 12. Yokoyama C, Yabuki T, Inoue H. Human gene encoding prostacyclin synthase (PTGIS): genomic organization, chromosomal localization, and promoter activity. *Genomics* 1996; 36: 296-304.
 13. Agundez JA. Cytochrome P450 gene polymorphism and cancer. *Current Drug Metabolism* 2004; 5: 211-24.
 14. Diane DM, David EP. Profiling Cytochrome p450 Expression in Ovarian Cancer: Identification of Prognostic Markers. *Clin Cancer Res* 2005; 73: 69.
 15. Wu KK, Liou JY. Cellular and molecular biology of prostacyclin synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 45-52.
 16. Pradono P, Tazawa R, Maemondo M. Gene transfer of thromboxane A₂ synthase and prostaglandin I₂ synthase antithetically altered tumor angiogenesis and tumor growth. *Cancer Res* 2002; 62: 63-6.
 17. Wade ML, Fitzpatrick FA. Nitric oxide modulates the activity of the hemoproteins prostaglandin I₂ synthase and thromboxane A₂ synthase. *Arch Biochem Biophys* 1997; 347: 174-80.
 18. Frigola J, Muñoz M, Clark SJ, Moreno V, Capellà G, Peinado MA. Hypermethylation of the prostacyclin synthase (PTGIS) promoter is a frequent event in colorectal cancer and associated with aneuploidy. *Oncogene* 2005; 24: 7320-6.
 19. Poole E M, Bigler J, Whitton J. Prostacyclin synthase and arachidonate 5-Lipoxygenase polymorphisms and risk of colorectal polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2006; 15: 502-8.
 20. Stearman RS, Grady MC, Nana-Sinkam P, Varella-Garcia M, Geraci MW. Genetic and epigenetic regulation of the human prostacyclin synthase promoter in lung cancer cell lines. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 295-308.
 21. Nemenoff R, Meyer AM, Hudish TM, Mozer AB. Prostacyclin prevents murine lung cancer independent of the membrane receptor by activation of peroxisomal proliferator-activated receptor gamma. *Cancer Prev Res* 2008; 1: 349-56.
 22. Kajita S, Ruebel KH, Casey MB, Nakamura N, Lloyd RV. Role of COX-2, thromboxane A₂ synthase, and prostaglandin I₂ synthase in papillary thyroid carcinoma growth. *Mod Pathol* 2005; 18: 221-7.

Recibido: Febrero 16, 2011.

Aceptado: Marzo 9, 2011.



Nefrectomía por puerto único: Experiencia inicial en el HGCMN La Raza

Miguel González Domínguez,* Pedro Ávila Herrera,** José Miguel Huerta Cervantes,***
Félix Santaella Torres,** Julio César Ocadiz Márquez*

RESUMEN

Introducción: El refinamiento en las técnicas laparoscópicas ha hecho posible la realización de cirugías cada vez más complejas, como la nefrectomía a través de un puerto único. Dicha técnica se encuentra en desarrollo; sin embargo, ya es factible y cuenta con la ventaja de un mejor resultado estético y probablemente una convalecencia menos mórbida. **Objetivo:** Describir los resultados iniciales en pacientes sometidos a nefrectomía por puerto único en el HGCMN La Raza. **Pacientes y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo descriptivo de los pacientes sometidos a nefrectomía por puerto único de junio del 2010 a enero 2011. Se realizaron cuatro nefrectomías simples y tres radicales. En todos los casos la vía de acceso fue el Gel Port de Applied y únicamente se utilizaron instrumentos laparoscópicos rígidos convencionales. Se evaluaron datos demográficos, índice de masa corporal (IMC), tiempo quirúrgico, sangrado, estancia intrahospitalaria, escala visual análoga de dolor (EVA) y requerimientos analgésicos. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue de 52.7 años, IMC 27.68, tiempo quirúrgico 275 min, sangrado 313.33 cc, estancia intrahospitalaria 5.6 días, EVA a las 24 h de 4.6 y a las 48 h de 2. En una paciente hubo lesión térmica advertida de serosa de colon manejada con cierre primario inmediato. Una nefrectomía radical derecha ameritó conversión a cirugía abierta debido a sangrado intraoperatorio. En otro caso se realizó modificación de la técnica a laparoscopia convencional para realizar una cistolitotomía posterior a haber completado la nefrectomía. **Conclusiones:** La nefrectomía por puerto único es una técnica factible con el uso de instrumentos rígidos convencionales aunque esto plantea dificultades técnicas inherentes a la falta de triangulación; ofrece excelentes resultados estéticos, aunque es pertinente una mayor experiencia y estudios comparativos para poderla equipar en el resto de los parámetros a la laparoscopia convencional.

Palabras clave: Nefrectomía por puerto único, LESS. (Laparoendoscopic Single Site Surgery).

ABSTRACT

Background: Improvement in laparoscopic techniques has allowed to perform complex surgeries such as nephrectomy by a single site, the technique is still evolving, however it is feasible and has the advantage of better cosmetic outcomes and probably a less morbid convalescence. **Purpose:** To describe the initial experience in patients with laparoendoscopic single site nephrectomy. **Patients and methods:** A retrospective and descriptive analysis was conducted from June 2010 to January 2011 of patients who underwent single site nephrectomy. Four simple and three radical nephrectomies were performed. In every case we used Applied's Gel Port as access device, and conventional rigid laparoscopic instruments. Demographic data were recorded as well as body mass index (BMI), surgical time, bleeding, length of stay, visual analogue scale for pain (VAS) and analgesic requirements. **Results:** Considering only the six procedures that were accomplished without conversion, the mean age was 52.7 years, BMI 27.68, surgical time 275 min., blood loss 313.33 cc., hospital stay 5.6 days, VAS at 24 h. of 4.6 and at 48 h. 2, and two patients required a single postsurgical opioid dose. One patient had a thermic injury of the colon serosa which was repaired immediately. One right radical nephrectomy required conversion to open surgery due to intraoperative bleeding. In other patient a cystolithotomy was done after the nephrectomy and standard laparoscopy was used. **Conclusion:** Single site nephrectomy is a feasible technique with the use of rigid instruments, nevertheless this implies technical difficulties because of the lack of triangulation. It offers excellent cosmetic results, even though more experience and comparative studies are required to be compared in the rest of parameters with conventional laparoscopy.

Key words: Single site nephrectomy, LESS. (Laparoscopic Single Site Surgery).

* Urologo Adscrito Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. ** Urologo Adscrito Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. *** Residente de Urología Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

INTRODUCCIÓN

La nefrectomía laparoscópica se ha convertido en un procedimiento estandarizado en todo el mundo, ofrece excelentes resultados postoperatorios sin afectar las tasas de curación o sobrevida de los pacientes. En el año 2007 el Dr. Rane¹ realizó la primera nefrectomía por puerto único durante el Congreso Mundial de Endourología realizado en Cancún, QR, México. A partir de entonces la técnica ha sido desarrollada en varios centros y en un gran número de procedimientos urológicos, ya que la tendencia internacional se ha enfocado al uso de un menor número de incisiones y puertos. En Urología la técnica ha sido utilizada para nefrectomía de donador², pieloplastía, quistes, nefrectomía parcial, simple y radical, nefroureterectomía, ureterolitotomía y adrenalectomía; todos los trabajos representan series de casos y algunos estudios retrospectivos. Únicamente existe un estudio publicado aleatorizado que compara la nefrectomía laparoscópica contra la de puerto único.³ Existe una gran variedad de trócares "single port" disponibles en el mercado, son en general desechables y con baja resistencia, lo que permite el uso de instrumentos flexibles, articulados y curvos. Entre ellos se encuentran el Single-Site Laparoscopic Access System (Ethicon Endo-Surgery), TriPort o R-Port (Advanced Surgical Concepts, Wicklow, Ireland), QuadPort, SILS port, SITRACC, X Cone, ENDOCONE y Gelport, entre otros. En el siguiente trabajo presentamos la experiencia inicial en el Hospital General de la Raza con las primeras siete nefrectomías por puerto único.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes de los pacientes sometidos a nefrectomía laparoscópica por puerto único de junio 2010 a enero del 2011. Se realizaron siete procedimientos, de los cuales se analizaron seis pacientes (dos masculinos y cuatro femeninos), ya que una nefrectomía radical requirió conversión a cirugía abierta debido a sangrado transquirúrgico. En cuatro casos se realizaron nefrectomías simples por exclusión renal secundaria a litiasis. En dos pacientes se realizó nefrectomía radical debido a carcinoma de células renales convencional T1bN0M0. El abordaje fue transperitoneal con el paciente en posición de flanco a 45°. En todos los casos se utilizó el Gel Port de Applied Medical (*Figura 1*) como puerto de acceso, se implementaron tres trócares, dos de 12 mm y uno de 5 mm (*Figura 2*), la vía de acceso fue transumbilical en tres de los pacientes y pararrectal en los tres restantes (*Figuras 3 y 4*), esto fue elegido de acuerdo con la complejidad de cada uno de ellos. El tamaño de la incisión fue de 4-5 cm y se utilizaron únicamente instrumentos rígidos convencionales. No fue necesario colocar ningún trócar extra para tracción de tejido o separación de órganos; cuatro nefrectomías fueron izquierdas, en las realizadas del lado derecho no se requirió de suturas o mallas para separar el hígado; ninguno de los especímenes fue morcelado. Las características demográficas se resumen

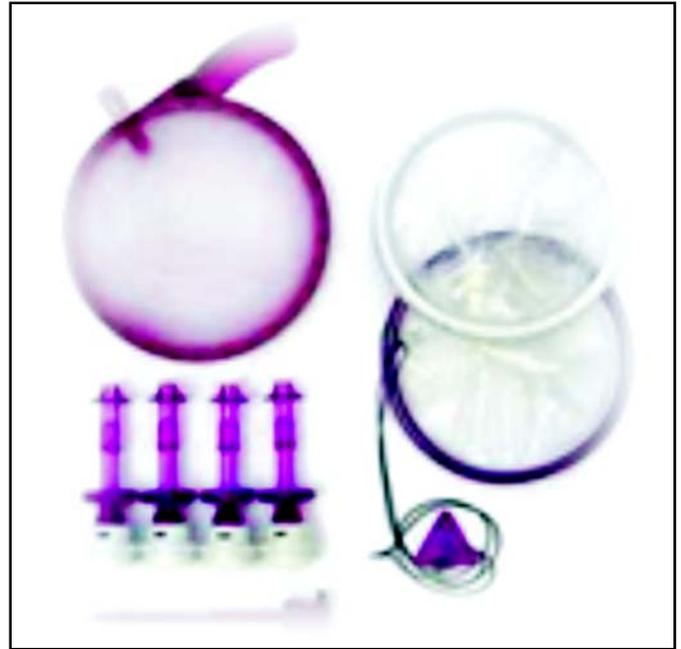


Figura 1. Gel Port.

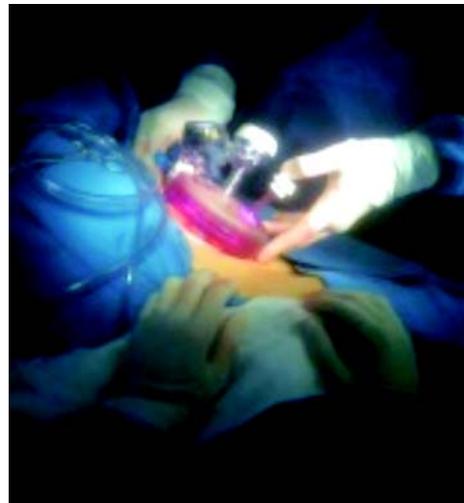


Figura 2. Colocación del dispositivo.

en el *cuadro 1*. La evaluación del dolor fue realizada en una escala análoga de dolor del 1-10 a las 24 y 48 h posteriores a la cirugía.

RESULTADOS

Los datos de cada paciente se muestran en el *cuadro 1*. Los datos de la paciente excluida se encuentran en el *cuadro 2*. La edad promedio fue de 52.7 años, se intervinieron cuatro mujeres y dos hombres con un índice de masa corporal promedio de 27.6; en cuatro pacientes se realizó nefrectomía simple debido a exclusión renal secundaria a litiasis y en dos casos nefrectomía radical por un carcinoma de células claras

Cuadro 1. Información descriptiva de cada procedimiento.

	1	2	3	4	5	6	
Edad	59	67	49	45	42	63	52.7
Sexo	F	M	F	F	F	M	4 F / 2M
IMC	31.6	24.1	31.5	23.4	23.1	31.8	27.6
Tiempo Qx	228	312	276	324	240	270	275 min
Cirugía	NSI	NSD	NRI	NSI	NSD	NRI	4 I / 2D
Sangrado	50	450	180	500	600	100	313.33 ml
Estancia	7	4	6	5	5	7	5.6 días
EVA 24h	5	3	3	7	7	3	4.5
EVA 48 h	3	1	1	3	2	3	2
Uso opioides	No	No	No	Sí	Sí	No	4 no/ 2 sí

NSI: Nefrectomía simple izquierda. NSD: Nefrectomía simple derecha. EVA: Escala visual análoga.

T1bN0M0, el sangrado promedio fue de 295 cc; el tiempo quirúrgico promedio de 275 min; durante la realización de la nefrectomía ningún paciente requirió conver-

Cuadro 2. Información descriptiva de la conversión a cirugía abierta.

	Paciente convertida
Edad	44
Sexo	F
IMC	29.9
Tiempo Qx	270
Cirugía	NRD convertida
Sangrado	2000 cc
Estancia	11 días
EVA 24h	7
EVA 48 h	4

sión a técnica laparoscópica convencional; únicamente en una paciente se realizó cistolitotomía en el mismo tiempo quirúrgico por un catéter JJ calcificado que fue efectuada mediante técnica convencional. El promedio de estancia hospitalaria fue de 5.6 días; en un paciente existió lesión térmica advertida de serosa de colon manejada mediante puntos en el mismo tiempo quirúrgico, la paciente a quien se realizó la cistolitotomía permaneció en el servicio hasta que la sonda transuretral fue retirada. Otra paciente del grupo 1 presentaba gastos altos serosos a través del drenaje por lo que se decidió dejar internada hasta que éstos disminuyeran. Todos los pacientes fueron egresados sin drenaje y sin sonda transuretral. El inicio de la vía oral fue a las 24 h posquirúrgicas al igual que la ambulación. En cuanto a la escala visual análoga de dolor la puntuación promedio a las 24 h fue de 4.5/10 y a las 48 h de 2/10. Dos pacientes requirieron una dosis postoperatoria de opioide (nalbufina), una de ellas fue la paciente sometida a cistolitotomía laparoscópica en el mismo tiempo quirúrgico.

DISCUSIÓN

En los últimos años la nefrectomía laparoscópica se ha convertido en una técnica quirúrgica con gran aceptación y excelentes resultados tanto para patología benigna como maligna. La enorme diferencia en cuanto a dolor postoperatorio y convalecencia la han convertido en la cirugía de

**Figura 3.** Puerto transumbilical.**Figura 4.** Puerto pararectal.

elección para la mayoría de los pacientes. Debido a lo anterior se han llevado a cabo grandes esfuerzos para disminuir el tamaño de los accesos y trócares, siendo el uso del puerto único uno de los máximos exponentes. Sin lugar a dudas se trata de una técnica diseñada para laparoscopistas expertos, la cual requiere de pacientes bien seleccionados para evitar dentro de lo posible la falla en su ejecución. Es una técnica aún en desarrollo. Existe únicamente un estudio publicado por Tugcu y cols.,³ donde aleatorizan a 27 pacientes que requirieron nefrectomía simple para realizar LESS en 14 y convencional en 13, no encontraron diferencias en cuanto a tiempo quirúrgico, sangrado, transfusiones o tiempo de hospitalización, pero notaron que los pacientes sometidos a LESS regresaron de manera más temprana a sus actividades cotidianas y tuvieron menos requerimientos analgésicos postquirúrgicos y menos dolor de acuerdo a la escala visual análoga. En un estudio retrospectivo dirigido por Inderbir S. Gill que compara la nefrectomía de donante LESS contra convencional, se concluye que el tiempo de convalecencia en los pacientes sometidos a puerto único es menor.² Existen una gran variedad de trabajos recién reportados, algunos de ellos con un muy buen número de pacientes en centros de concentración y laparoscopia avanzada donde también se reporta la experiencia con este tipo de abordajes.⁴⁻⁶

CONCLUSIONES

La nefrectomía simple o radical en pacientes bien seleccionados es un procedimiento posible a través de puerto único inclusive con el uso de instrumentos rígidos convencionales.⁷⁻⁹ Como toda técnica novedosa cuenta con una curva de aprendizaje específica para lograr los mejores resultados posibles. De acuerdo con los trabajos reportados parecen indicar que el resultado estético, dolor postquirúrgico y tiempo para la reincorporación a las actividades cotidianas serían las ventajas con respecto a la laparoscopia convencional. Hacen falta un mucho mayor número de casos y trabajos comparativos prospectivos para poder realmente validar la aseveración previa, sin embargo en nuestra experiencia inicial se trata de una técnica factible y apta para ser fomentada entre laparoscopistas avanzados.¹⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Raybourn JH3rd, Rane A, et al. Laparoscopic single site-surgery for nephrectomy as a feasible alternative to traditional laparoscopy. *Urology* 2010; 75(1): 100-3.
2. Canes D, Desai M, Gill I, et al. Laparoendoscopic Single Site (LESS) versus standard laparoscopic left donor nephrectomy: Matched paired comparison. *Eur Urol* 2010; 57: 95-101.
3. Tugcu V, Ilbey Y, et al. Laparoendoscopic Single-Site Surgery versus Standard Laparoscopic Simple Nephrectomy: A Prospective randomized study. *J Endourol* 2010; 24(8): 1315-20.
4. Andrade SCA, Sejnau SCE, et al. Cirugía urológica laparoscópica por puerto único: experiencia inicial. *Urol Colomb* 2010; 19(1): 81-90.
5. Jeon HG, Han WK, et al. Initial experience with 50 laproendoscopic single site surgeries, using a home made, single port device at a single center. *J Urol* 2010; 183: 1866-71.
6. Autorino R, Stein R, et al. LESS the Cleveland Clinic experience with 140 patients. *J Urol* 2010; 183(4): Suppl: e352.
7. Stolzenburg Jens-Uwe, Liatsikos E, et al. Laparoendoscopic Single Site Nephrectomy: Early Experience with Tumor Nephrectomy. *J Endourol* 2009; 23(8): 1287-92.
8. Kopp R, Silberstein J, Derweesh I. Laparo-endoscopic single sit (LESS)radical nephrectomy with renal vein thrombectomy: initial report. *BMC Urology* 2010; 10(8):1-6.
9. Canes D, Desai M, Gill Inderbir, et al. Transumbilical Single-Port Surgery: Evolution and Current Status . *Eur Urol* 2008; 54: 1020-30.
10. Weibl P, Klingler H, Remzi M, et al. Current Limitations and Perspectives in Single Port Surgery: Pros and Cons Laparo-Endoscopic Single-Site Surgery (LESS) for Renal Surgery. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy* 2010; 2010:doi:10.1155/2010/759431.

*Recibido: Abril 25, 2011.
Aceptado: Mayo 17, 2011.*



Ruptura vesical traumática. Manejo laparoscópico. Reporte de un caso

Alejandro Arce-Alcázar,* Jorge Arriola-Sánchez**

RESUMEN

Introducción: La ruptura vesical intraperitoneal traumática habitualmente tiene como mecanismo de lesión el aumento súbito y abrupto de la presión intravesical en vejigas distendidas por lo regular por contusión abdominal. El manejo convencional consiste en laparotomía exploradora, cierre primario de la lesión, lavado de la cavidad abdominal y colocación de sonda Foley. Actualmente el manejo laparoscópico de dicha lesión ha sido reportado por algunos autores con buenos resultados. Nosotros reportamos un caso y su evolución. **Conclusión:** La ruptura vesical intraperitoneal traumática puede ser tratada exitosamente por laparoscopia, ofreciendo una recuperación más rápida y mejores resultados cosméticos.

Palabras clave: Ruptura vesical intraperitoneal, laparoscopia, trauma.

ABSTRACT

Introduction: The most common mechanism of intraperitoneal bladder rupture is the sudden increase of the bladder pressure in the distended organ secondary to blunt trauma. The conventional management of this emergency is exploratory laparotomy, bladder closure, peritoneal wash and foley catheter placement. Recently some authors have reported the laparoscopic approach of this injury with satisfactory results. We report one case and its evolution. **Conclusions:** The intraperitoneal bladder rupture using a laparoscopic approach is feasible offering faster recovery and better cosmetic results.

Key words: Intraperitoneal bladder rupture, laparoscopy, trauma.

INTRODUCCIÓN

La ruptura vesical intraperitoneal traumática frecuentemente tiene como mecanismo de lesión el incremento súbito y abrupto de la presión intravesical en vejigas distendidas por lo regular por contusión abdominal. El manejo convencional consiste en laparotomía exploradora, cierre primario de la lesión, lavado de la cavidad abdominal y colocación de sonda Foley. Recientemente el manejo laparoscópico de dicha lesión ha sido reportado por algunos autores con buenos resultados.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 27 años de edad sin antecedentes médicos de importancia, quien, en estado de ebriedad, conducía vehículo automotor colisionándolo contra otro automóvil en movimiento, de lo que resultó contusión abdominal, fue trasladada al Servicio de Urgencias donde presentó signos vitales dentro de la normalidad y dolor abdominal difuso de predominio hipogástrico, sin datos de

irritación peritoneal, la exploración física del área genital no reveló lesión alguna, se instaló sonda Foley y se obtuvo escasa cantidad de orina con tinte hemático, por lo que se decidió realizar tomografía computada abdominopélvica, en la cual se observó fuga del medio de contraste a la cavidad abdominal a través de laceración vesical a nivel del domo, así como líquido libre en el hueco pélvico (*Figura 1*). La paciente fue sometida a reparación vesical por laparoscopia.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Bajo anestesia general con protocolo estéril la paciente fue posicionada en Trendelenburg, se realizó uretroscopia flexible evidenciando laceración vesical de aproximadamente 8 cm en el domo (*Figura 2*), se reinstaló sonda Foley, se colocaron tres trócares (5 y 10 mm) (*Figura 3*) bajo visión directa previa insuflación de la cavidad peritoneal con aguja de Veress, se visualizó lesión vesical (*Figura 3*) se realizó lavado de cavidad y aspiración de sangre y coágulos y se procedió a la reparación de la laceración.

* Servicio de Urología Centro Médico ABC Sta. Fe. México, D.F. ** Servicio de Cirugía General y Endoscópica. Centro Médico ABC Sta. Fe. México, D.F.

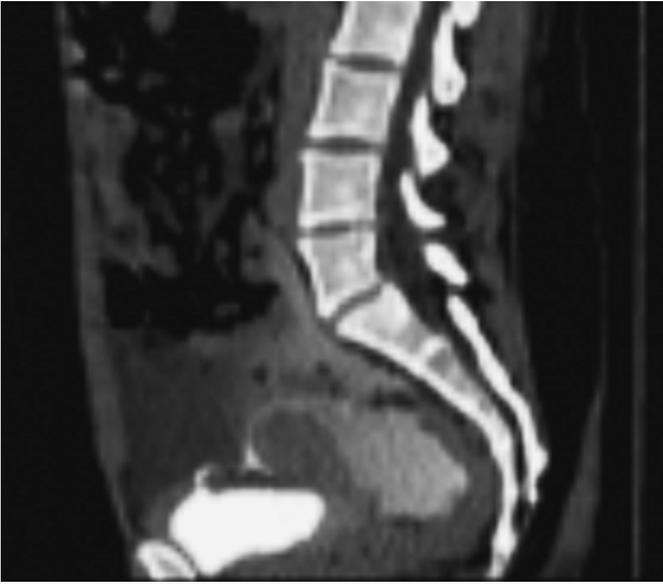


Figura 1. TAC abdominopélvica. Fuga de material del contraste a la cavidad abdominal, líquido libre en hueco pélvico.



Figura 3. Colocación de trócares.



Figura 2. Ruptura vesical apreciada por cistoscopia.



Figura 4. Reparación vesical por laparoscopia con vicryl 2-0.



Figura 5. Reparación de lesión vesical concluida.

ración vesical con sutura intracorpórea continua en un solo plano con vicryl 2-0 (Figuras 4 y 5) se verificó la impermeabilidad de la línea de sutura instilando solución salina a través de la sonda Foley, se colocó drenaje cerrado a la cavidad peritoneal y se dio por concluido el procedimiento. La paciente fue egresada a las 48 horas, la sonda Foley fue retirada al séptimo día del postoperatorio previa cistografía que no demostró extravasación alguna.

DISCUSIÓN

La ruptura vesical intraperitoneal (grado IV) (Cuadro 1) se presenta comúnmente en pacientes que sufren traumatismo abdominal contuso, el mecanismo de la lesión es el incremento súbito de la presión intravesical en vejigas distendidas, el sitio más frecuente de laceración vesical es el domo, la extravasación urinaria provoca una pe-

ritonitis química que requiere reparación quirúrgica inmediata, la causa más frecuente de ruptura vesical traumática son los accidentes automovilísticos los factores de riesgo asociados suelen incluir individuos que manejan vehículos automotores bajo la influencia del alcohol con vejigas distendidas. Los datos clínicos más relevan-

Cuadro 1. Escala de gravedad de la lesión vesical.

Grado	Descripción
I	Hematoma Laceración
II	Laceración
III	Laceración
IV	Laceración
V	Laceración

Adaptado de la escala la Asociación Americana de Cirugía de Trauma

tes son la hematuria macroscópica (82%) y el dolor abdominal (62%).¹

La cistografía retrógrada es el estudio diagnóstico de elección en estos pacientes.²⁻³ Aunque la cistografía por TC ha reportado una sensibilidad de 95% y una especificidad de 100% permitiendo, además, la evaluación del resto de los órganos abdominales.^{4,5}

Tradicionalmente la laparotomía exploradora con lavado de la cavidad abdominal y cierre de la laceración vesical en dos planos con sutura absorbible con o sin colocación de sonda suprapúbica ha sido el tratamiento estándar para estos pacientes.^{6,7}

Sin embargo, el abordaje laparoscópico de este tipo de lesiones ha sido recientemente reportado con buenos resultados^{8,9} brindando un excelente resultado cosmético y menor tiempo de recuperación. En cuanto a la reparación de la lesión algunos autores han alentado la sutura en un solo plano sin encontrar diferencias significativas con respecto a la sutura en dos planos.^{10,11} Las limitaciones de esta técnica están en relación con la presencia de lesiones asociadas de otros órganos.

Nosotros presentamos un caso de ruptura vesical intraperitoneal traumática manejado por laparoscopia y reparado en un solo plano con sutura no absorbible con buenos resultados.

CONCLUSIONES

La reparación laparoscópica de la ruptura vesical intraperitoneal traumática con sutura en un solo plano es una

buena alternativa en los pacientes que no presentan lesiones asociadas en otros órganos obteniéndose excelentes resultados estéticos y menores tiempos de recuperación postoperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carroll PR, McAninch JW. Major bladder trauma: mechanisms of injury and a unified method of diagnosis and repair. *J Urol* 1984; 132(2): 254-7.
2. Stine RJ, Avila JA, Lemons MF, Sickorez GJ. Diagnostic and therapeutic urologic procedures. *Emerg Med Clin North Am* 1988; 6(3): 547-78.
3. Carroll PR, McAninch JW. Major bladder trauma: the accuracy of cystography. *J Urol* 1983; 130(5): 887-8.
4. Horstman WG, McClennan BL, Heiken JP. Comparison of computed tomography and conventional cystography for detection of traumatic bladder rupture. *Urol Radiol* 1991; 12(4): 188-93.
5. Lis LE, Cohen AJ. CT cystography in the evaluation of bladder trauma. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14(3): 386-9.
6. Corriere JN, Sandler CM. Management of the ruptured bladder: seven years of experience with 111 cases. *J Trauma* 1986; 26: 838.
7. Hayes EE, Sandler CM, Corriere JN. Management of the ruptured bladder secondary to blunt abdominal trauma. *J Urol* 1983; 129: 946.
8. Parra RO. Laparoscopic repair of intraperitoneal bladder perforation. *J Urol* 1994; 151(4): 1003.
9. Cottam D, Gorecki PJ, Curvelo M, et al. Laparoscopic repair of traumatic perforation of the urinary bladder. *Surg Endosc* 2001; 15(12):1489.
10. Boure LP, Kerr CL, Pearce SG, John Runciman R, Lansdowne JL, Caswell JL. Comparison of two laparoscopic suture patterns for repair of experimentally ruptured urinary bladders in normal neonatal calves. *Vet Surg* 2005; 34: 47-54.
11. Burch JM, Franciose RJ, Moore EE, Biffl WL, Offner PJ. Single-layer continuous versus two-layer interrupted intestinal anastomosis a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000; 231: 832-7.

Recibido: Marzo 9, 2011.

Aceptado: Marzo 16, 2011.



Tuberculosis de próstata. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Julio César Salinas Salinas,* José Manuel Otero García,** Eduardo Serrano Brambila***

RESUMEN

La tuberculosis (TB) aún es considerada un problema de salud pública, su forma genitourinaria es poco frecuente, en especial la afección prostática. Presentamos el caso de un paciente masculino de 65 años de edad, sin antecedentes de importancia, inicialmente tratado por hiperplasia prostática obstructiva, detectándose elevación del antígeno prostático específico por lo cual se solicitan biopsias guiadas por USG transrectal, las cuales reportan tuberculosis de próstata, iniciándose tratamiento en base al esquema primario acordado. A un año de seguimiento con mejoría clínica y sin evidencia actual de infección.

Palabras clave: Tuberculosis genitourinaria, tuberculosis prostática.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is still considered an important public health burden, genitourinary tuberculosis has a very low prevalence specially the prostatic involvement. We present a 65 years old man without other antecedents who was initially diagnosed with prostatic hyperplasia, and elevated prostatic specific antigen. Prostatic biopsies were performed and reported as prostatic tuberculosis. Anti-tuberculous chemotherapy based on short primary scheme was administered. After 1 year followup he showed clinical improvement without evidence of active infection.

Key words: Urogenital tuberculosis, prostate tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

En 2008 se diagnosticaron 9.4 millones de nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo, la OMS estima que hay 11.1 millones de personas viviendo con TB, con una prevalencia de 170 por 100,000 habitantes a nivel mundial. De éstos, se estima que 687,000(5%) tienen infección por VIH.¹ En México, su incidencia varía de acuerdo con la entidad federativa. En el año 2000, se refiere una tasa de 5 por 100,000 habitantes en Guanajuato, en comparación con Tamaulipas y Baja California con una tasa de 38 por 100,000 habitantes. Durante el año 2007 se registraron en el IMSS 24,036 consultas en mayores de 18 años y 327 defunciones por esta causa en este grupo de edad.²

El objetivo de este artículo es presentar el caso de un paciente con tuberculosis de próstata.

CASO CLÍNICO

Masculino de 65 años de edad, sin antecedentes hereditarios de importancia, niega antecedente de enfermedades crónicas degenerativas, quirúrgicas, alérgicas y

transfusionales. Inicia su padecimiento 12 meses previos al presentar disminución del calibre y fuerza del chorro miccional, pujo y tenesmo vesical, urgencia miccional e intermitencia, puntaje internacional de síntomas prostáticos 24 (IPSS), donde se diagnostica hiperplasia prostática obstructiva y se inicia tratamiento con Tamsulosina y Finasterida, a los seis meses se detecta APE de 17.4 ng/mL, sin mejoría clínica y la exploración física con signos vitales normales, al tacto rectal con próstata de 30 g aumentada de consistencia en toda su extensión, de bordes irregulares, móvil, no dolorosa. Sus exámenes de laboratorio dentro de parámetros normales, el examen de orina con leucocitos de 8 a 10 x campo, por lo que se solicitan biopsias prostáticas guiadas por USG transrectal (Figura 1), las cuales reportan tuberculosis de próstata (Figura 2), se completa protocolo de estudio sin evidenciar otro sitio de infección por tuberculosis, tanto en radiografía de tórax como en urografía excretora (Figuras 3 y 4). Se inicia tratamiento primario acordado, cumpliéndolo de manera adecuada. A los 12 meses de seguimiento con mejoría importante de la sintomatología, IPSS 12, con APE de 2.52 ng/mL y PCR en orina para tuberculosis negativa.

* Médico Residente de Urología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. ** Urologo, Hospital General de Zona No. 8, IMSS. *** Jefe del Servicio de Urología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

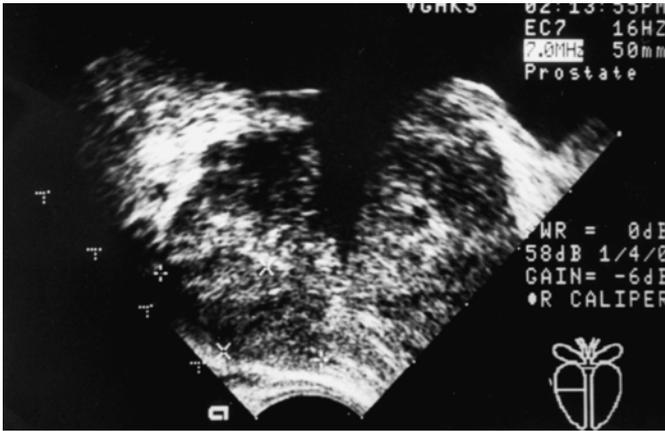


Figura 1. USG transrectal de próstata donde se observan zonas hipoeoicas y algunas calcificaciones en la zona periférica.

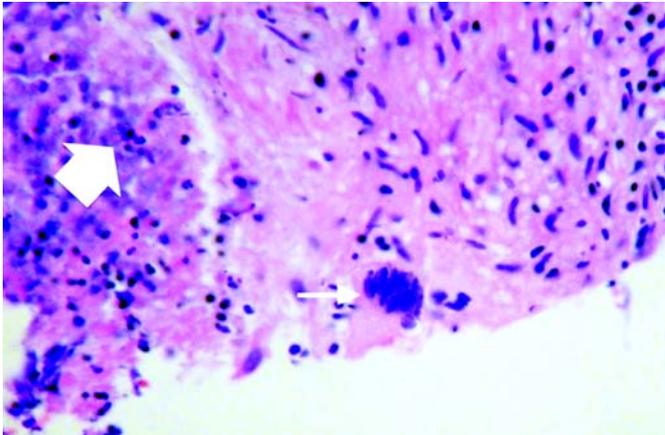


Figura 2. Microfotografía donde se observan células de Langhans (flecha grande) y necrosis caseosa (flecha pequeña).

DISCUSIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa producida por el complejo *Mycobacterium* que comprende a *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canetti* y *M. bovis*. Puede afectar a cualquier órgano, a nivel genitourinario es poco frecuente, en la mayoría de los casos secundaria a tuberculosis pulmonar y más raramente producto de la transmisión sexual como causa primaria. La tuberculosis genitourinaria se ha documentado entre 8.7 y 15.5% de los casos extrapulmonares, aunque algunos reportes refieren hasta 30%, y la afección a la próstata de manera primaria alrededor de 2.6% de las formas genitourinarias, y de estos pacientes 8% presenta TB renal.³⁻⁵⁵ El primer caso descrito en la literatura fue en el año de 1915 por Irvin S Koll, y hasta la fecha se han documentado 42 casos.³

El compromiso secundario ocurre a través de infección descendente del tracto urinario, diseminación linfática y

hematógena. La presentación primaria se produce a través de la uretra, se han reportado casos de infección por tratamiento con el bacilo de Calmette Guerin (BCG) para el cáncer de vejiga y otros casos menos frecuentes por transmisión sexual.³

Es una forma de prostatitis granulomatosa, la cual se debe distinguir de las formas no infecciosas para un tratamiento adecuado.³

Los datos clínicos de la TB prostática son poco específicos y generalmente demuestran la afección local, los síntomas más comunes son disminución del calibre y fuerza del chorro miccional, pujo y tenesmo vesical, urgencia miccional, hematuria indolora, nocturia y polaquiuria, acompañándose de pérdida de peso, fiebre, anorexia, astenia y adinamia y en formas más avanzadas absceso periprostático. Al tacto rectal igualmente hay datos inespecíficos como una masa indurada, firme y nodular de bordes irregulares.³ La disminución en el volumen del líquido seminal indica enfermedad prostática extensa o la obstrucción de los conductos eyaculadores.⁴ Los niveles séricos del APE presentan una eleva-



Figura 3. Radiografía de tórax sin evidencia de TB pulmonar.



Figura 4. Urografía excretora sin evidencia de TB en vía urinaria superior.

ción transitoria y decrece con la resolución de la inflamación. En el EGO se observa piuria estéril y urocultivo convencional negativo. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la orina tiene una especificidad de 98% y sensibilidad de 95%.^{3,6} aunque el realizar la prueba en líquido seminal tiene la misma sensibilidad.⁷ El curso clínico va a depender del estado del paciente y los mecanismos de defensa de éste, ya que se puede desarrollar fibrosis o la formación de un absceso tanto en forma aguda como crónica.⁴

Los estudios de imagen como el USG transrectal muestra un aumento de la próstata con bordes irregulares y lesiones hipoecoicas difusas dentro de la zona periférica de la próstata y en ocasiones calcificaciones y aumento de la vascularidad, que lo hacen indistinguible del carcinoma de próstata.³ Para algunos autores es un estudio no invasivo, barato y en tiempo real bastante efectivo para diagnosticar esta enfermedad.⁸

En la TAC se observan múltiples lesiones al interior de la próstata con bordes irregulares e hipodensas. La RMN muestra grandes masas quísticas hacia la periferia con áreas radiadas de baja intensidad conocidas como el signo de «piel de sandía», el cual podría ser el único signo específico de TB prostática, aunque en la actualidad se está usando la espectroscopia con RMN que puede distinguir entre tuberculosis prostática y adenocarcinoma.^{3,9} El diagnóstico generalmente se realiza de manera incidental ya sea con biopsias o bien al realizar una resección transuretral.³ La comprobación microbiológica de esta infección debe ser por un método invasivo, por lo cual es una patología subdiagnosticada y subtratada.³ Realizar una urografía excretora está recomendada en todos los pacientes, ya que un alto porcentaje presenta asociación con TB renal.¹⁰

El estudio histopatológico revela prostatitis con granulomas epitelioides, células gigantes tipo Langhans y necrosis caseosa.³ La tinción de Ziehl Neelsen revela bacterias ácido resistentes.¹¹

El tratamiento se basa en el mismo esquema que para TB pulmonar, el primario acortado con Rifampicina 600 mg, Isoniacida 300 mg, Pirazinamida 1500 mg y Etambutol 1200 mg c/24 h, un total de 60 dosis cada uno y posteriormente 45 dosis de Isoniacida 800 mg y Rifampicina 600 mg. El tratamiento por seis meses es adecuado por la perfusión vascular de estos tejidos, escasez de microorganismos en el sitio de la infección, la alta concentración de los medicamentos en la orina y su buena penetración en las cavidades formadas durante la infección.^{3,12}

CONCLUSIÓN

La frecuencia tan baja de la tuberculosis de próstata hace que pase desapercibida, lo que podría suponer una

patología subdiagnosticada; sin embargo, se debe tener en cuenta en aquellos pacientes con sintomatología urinaria obstructiva baja, piuria estéril y hematuria no explicables por laboratorio y gabinete. Aunque se requiere de confirmación histopatológica. El tratamiento primario acortado es efectivo en estos pacientes.

El punto en debate es definir el método más eficaz para el seguimiento ya sea para determinar la curación o bien la persistencia de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Health Observatory. MDG 6: Combat tuberculosis. World Health Organization; 2010.
2. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar. México: Secretaría de Salud; 2008.
3. López E, Gómez D, Díaz A. Tuberculosis prostática primaria presentación de un caso y revisión de literatura. *Arch Esp Urol* 2009; 62(4): 309-13.
4. Mittal R, Veeraghavan M, Murugan S, Adikrishn S, et al. Disseminated tuberculosis with involvement of prostate – a case report. *Indian J Tuberc* 2010; 57: 48-52.
5. Rosas JE, Franco A, Almanza MS, Jaspersen J, et al. Tuberculosis genitourinaria: presentación de tres casos atípicos. *Rev Mex Urol* 2009; 69(6): 303-6.
6. Figueiredo A, Lucon AM, Gomes CM, Strougi M. Urogenital tuberculosis: patient classification in seven different groups according to clinical and radiological presentation. *International Braz J Urol* 2008; 34(4): 422-32.
7. Bahnasawy E, Elsayy E, Moussa O. Superiority of semen PCR over urine PCR for detection of genito-urinary tuberculosis. *Eur Urol Suppl* 2007; 6(2): 70.
8. Mehta V, Bagga P, Singla M. Two case report of ultrasonography features in male genital tuberculosis. *Indian J Tuberc* 2009; 56: 95-9.
9. Chen Y, Liu M, Guo Y. Proton magnetic resonance spectroscopy in prostate tuberculosis. *Urology* 2010; 75: 1065-6.
10. Sáenz D, Letona S, Arévalo JLB, Sanioaquin I, et al. Prostatic tuberculosis: case report. *Sao Paulo Med J* 2008; 126(4): 227-8.
11. Tamsel S, Killi R, Ertan Y, Dermirpola G. A rare cause of granulomatous prostatitis caused by Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Ultrasound* 2006; 35: 58-61.
12. Ying L, Wann H, Jer H, Jyh W, et al. Efficacy of chemotherapy for prostatic tuberculosis, a clinical and histologic follow up study. *Urology* 2001; 57: 872-7.

Recibido: Febrero 13, 2011.

Aceptado: Marzo 4, 2011.

Adenoma nefrogénico de vejiga. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Jorge Moreno-Palacios,* Guillermo Montoya Martínez,* Julio César Salinas Salinas,** Eduardo Serrano Brambila***

RESUMEN

El adenoma nefrogénico es una lesión benigna, sumamente rara, considerada como una metaplasia en respuesta a un daño crónico en el urotelio. Presentamos el caso de un paciente masculino de 83 años con antecedente de tabaquismo crónico por más de 60 años, presenta hematuria macroscópica total con coágulos amorfos y sintomatología urinaria obstructiva baja, realizándose protocolo de estudio, encontrando lesión de aspecto papilar de 0.5 cm de base y 1 cm de fronda, la que se reseca en su totalidad y con resultado histopatológico de un adenoma nefrogénico. Éste representa el décimo caso de adenoma nefrogénico reportado en México.

Palabras clave: Adenoma nefrogénico, metaplasia, tumor vesical benigno.

ABSTRACT

Nephrogenic adenoma is a benign tumor of the bladder, is it consider a metaplasia of the urothelium after chornic damage. This is a case of a 83 year old male, with smoking habit for more than 60 years, who presented with total hematuria with amorphous clots and lower urinary tract symptoms, after complementary studies, a 0.5 by 1 cm tumor of the bladder wall was totally resected, the histopathological analysis revealed a nephrogenic adenoma. This represents the 10th case reported in Mexico.

Key words: Nephrogenic adenoma, metaplasia, benign bladder tumor.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de una adenoma nefrogénico corresponde a Davis, en 1949, quien lo denominó hamartoma y la primera serie fue publicada por Friedman y Kuhlbeck, en 1950, quienes describieron ocho casos, todos de localización vesical, usando por primera vez el término de adenoma nefrogénico. Se han descrito diferentes sinónimos para identificar este padecimiento como: metaplasia nefrogénica y metaplasia adenomatosa.¹

Es una de las tres principales metaplasias que se presentan en la vejiga y en cualquier localización de la vía urinaria.^{1,2} El diagnóstico se establece con inmunohistoquímica, la cual es necesaria para diferenciarla de tumores de comportamiento maligno.^{1,3}

El objetivo de este artículo es presentar el caso de un adenoma nefrogénico en vejiga en un paciente masculino.

CASO CLÍNICO

Masculino de 80 años de edad, sin antecedentes hereditarios de importancia, con antecedente de tabaquis-

mo crónico de los 15 a los 80 años de edad consumiendo diez cigarrillos al día. Hipertenso de tres años de diagnóstico en tratamiento con Metoprolol y Enalapril y antecedente de un infarto agudo al miocardio en tratamiento con ácido acetilsalicílico. Niega antecedentes alérgicos y transfusionales. Inicia su padecimiento seis meses previos a su ingreso con hematuria macroscópica total con coágulos amorfos, autolimitada de manera espontánea a las 48 h en tres ocasiones, acompañada de sintomatología urinaria obstructiva baja, sin otros datos. A la exploración física con signos vitales normales, al tacto rectal con próstata de 30 g de características benignas. Sus exámenes de laboratorio con Hemoglobina 16.2 g/dL, Hematocrito 47.6%, leucocitos 9400 / μ L, plaquetas 179, 000/ μ L, glucosa 93 mg/dL, urea 29 mg/dL, creatinina 1.1 mg/dL, sodio 142 mEq/L, potasio 4.5 mEq/L, cloro 100 mEq/L, examen general de orina con leucocitos 5 a 8 x campo, Antígeno prostático específico 3.8 ng/dl, citologías urinarias negativas para neoplasia. Se realizan estudios de imagen con ultrasonido renal normal, y vesical con imagen hipoecoica heterogénea de 1 x 1 cm en pared lateral derecha (*Figura 1*), confirmándose en la tomografía abdominopélvica con-

* Urólogo, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. ** Médico Residente de Urología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. *** Jefe del Servicio de Urología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

trastada (Figura 2). Se decide realizar revisión endoscópica y resección transuretral de próstata y vejiga con hallazgos de tumor en pared lateral derecha de aspecto papilar de 0.5 cm de base y 1 cm de fronda, con resultado histopatológico de adenoma nefrogénico (Figura 3). El paciente presentó buena evolución, y a los cuatro años de seguimiento sin evidencia de recurrencia.

DISCUSIÓN

El adenoma nefrogénico es una lesión infrecuente compuesta de pequeños túbulos semejando a los túbulos renales, confinada a la lámina propia. Es una metaplasia benigna como resultado de una lesión crónica al urotelio, también se le llama metaplasia nefrogénica.^{1,3}

Tiene una predominancia en los hombres, con una relación 2:1 sobre las mujeres, y prácticamente puede ocurrir a cualquier edad (rango de 4 a 81 años).¹ Es más común

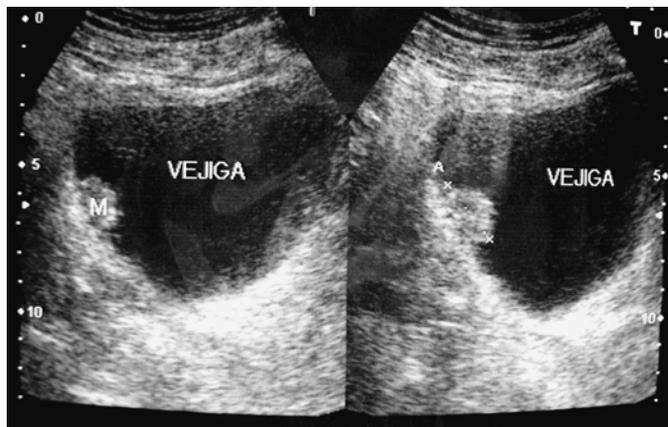


Figura 1. USG vesical donde se observa imagen hipoeoica en pared lateral derecha.

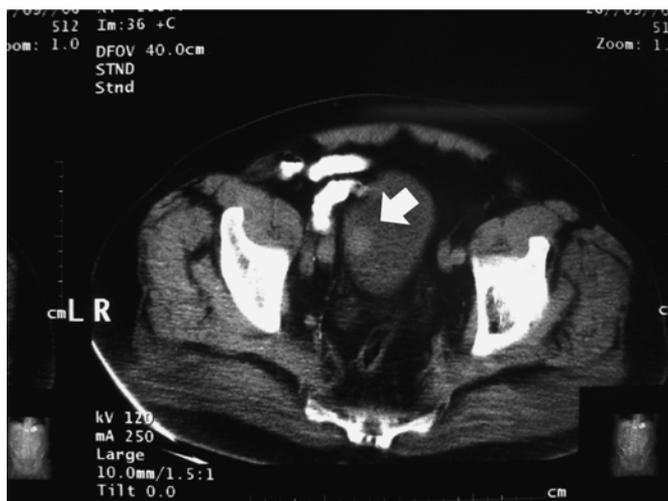


Figura 2. TAC donde se observa imagen hipodensa (flecha) a nivel de pared lateral derecha de vejiga.

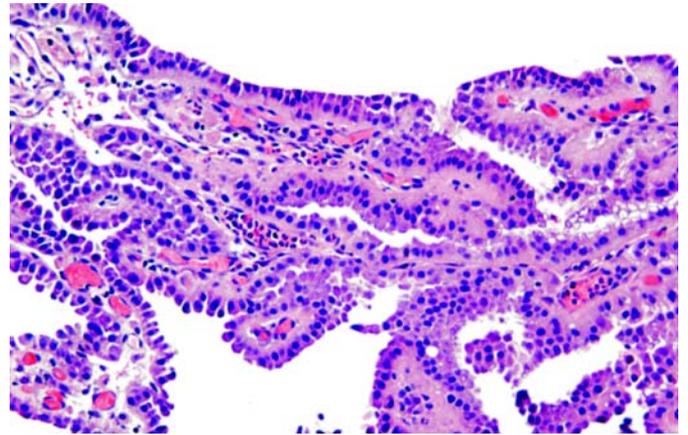


Figura 3. Microfotografía que muestra un adenoma nefrogénico con patrón papilar caracterizado por células cilíndricas.

en los adultos, se observa en 10% de los niños donde se asocia a malformaciones congénitas como reflujo vesicoureteral o divertículos uretrales.^{4,5} Las causas principales de lesión al urotelio y que predisponen a la aparición de esta metaplasia son cirugía previa (60%), cálculos (14%) o trauma (9%). El 8% de los pacientes tienen historia previa de trasplante renal o terapia con BCG por carcinoma urotelial de vejiga. La localización más frecuente es la vejiga (80%), uretra (12%) y uréter (8%).^{1,6,7}

Macroscópicamente la morfología más frecuente es la papilar (56%), seguida de la polipoide (10%), fungado o sésil (10%). En la cistoscopia las lesiones se observan sésiles, fácilmente sangrantes semejando a un carcinoma urotelial *in situ*.^{1,8} La mayoría de los adenomas nefrogénicos son lesiones pequeñas solitarias de menos de 1 cm y raramente superan los 7 cm, se han reportado lesiones múltiples en hasta 20% de los casos.^{1,3} La localización más frecuente en la vejiga es el trigono (40%), seguida en paredes laterales (30%) y en el domo (20%).^{2,4} Histológicamente el adenoma nefrogénico muestra diversos patrones como tubular, quístico, polipoide papilar y difuso.^{1,9}

El adenoma nefrogénico raramente involucra la muscular propia. En cuanto a inmunohistoquímica es positivo para citoqueratina 7 (CK7), alfa metil acil CoA racemasa (AMACR), PAX2 y antígeno epitelial de membrana, así como negativo para p63.^{1,10}

El cuadro clínico es inespecífico, los más comunes son los síntomas obstructivos bajos en 70%, hematuria micro o macroscópica en 40%, y dolor suprapúbico o en flanco en 15 y 5%, respectivamente.²

El diagnóstico diferencial incluye al papiloma urotelial y carcinoma urotelial de bajo grado. Cuando involucra más allá de la lámina propia en especial la muscular superficial puede ser difícil diferenciarlo de un adenocarcinoma prostático principalmente.

La mayoría de los casos se tratan con resección local y seguimiento, tiene una tasa de recurrencia alta con un rango de 38 a 75%, sin embargo, hasta la fecha no se ha

Vol. XXVI, 2 • Mayo-Agosto 2011

reportado algún caso de transformación maligna o enfermedad metastásica.³

Éste representa el décimo caso de adenoma nefrogénico reportado en México.^{9,11}

CONCLUSIÓN

Los adenomas nefrogénicos son neoplasias benignas que se originan en cualquier zona de la vía urinaria, y tienen un comportamiento totalmente benigno, siendo el principal reto el diagnóstico histopatológico adecuado, el cual se realiza con inmunohistoquímica, evitando así un sobretratamiento al paciente y la morbilidad que esto conlleva, ya que se puede confundir con un carcinoma de vejiga o un adenocarcinoma de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kunju LP. Nephrogenic Adenoma. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1455-9.
2. Zougkas K, Kalafatis M, Kalafatis P. Nephrogenic adenoma of the urinary bladder. *Int Urol Neph* 2005; 37: 477-81.
3. Pavlidakey PG, MacLennan GT. Nephrogenic Adenoma of the Bladder. *J Urol* 2010; 184: 2535-6.
4. Congregado B, Medina R, Ruiz Mateos R, Campoy P, et al. Adenoma nefrogénico. Presentación de cuatro nuevos casos. *Arch Esp Urol* 2000; 53: 367-9.
5. Sousa MA, Pérez J, González M, González A. Adenoma nefrogénico vesical: ¿Metaplasia o alteración embriológica? *Actas Urol Esp* 2001; 25(4): 307-11.
6. Oliva J, Trivez MA, García MA, Bias M, et al. Adenoma nefrogénico uretral en varón joven. Aportación de un caso. *Actas Urol Esp* 2001; 25(6): 452-4.
7. Bozkurt SU, Erbarut I, Yazici C, Kaya H, et al. Nephrogenic adenoma of the ureter: Case report. *Int Urol Neph* 2007; 39: 65-9.
8. Scelzi S, Giubilei G, Bartoletti R, Di Loro F, et al. Nephrogenic adenoma of bladder after ibuprofen abuse. *Urology* 2004; 64: 1030.e13-e14.
9. Rodríguez CE, Alvarado I. Adenoma nefrogénico de la vejiga urinaria. Una lesión que puede ser confundida con carcinoma. Reporte de cuatro casos. *Gac Med Mex* 2001; 137(1): 67-72.
10. Herlitz L, Ton GX, Hamele D, Greenebaum E. Nephrogenic Adenoma Identified on Urine Cytology Using PAX-2 Immunostaining. *Diagn Cytopathol* 2007; 36: 47-9.
11. Pérez G. Adenoma nefrogénico: Experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Mex Urol* 2002; 62(1): 37-9.

Recibido: Abril 18, 2011.
Aceptado: Mayo 10, 2011.

Historia y Filosofía de la Urología

Para el estudio histórico de una especialidad, uno debe remitirse a varios aspectos: el conocimiento de los órganos; la aparición de la enfermedad en cuestión; la práctica que se desarrolló para curarla —el tratamiento—; la teoría, consecuencia de tal práctica y la formación de agrupaciones médicas (sociedades) que se abocaron al estudio de tales padecimientos. Resulta evidente que lo anterior está estrechamente vinculado a la evolución socio-histórica de la humanidad y por ello me referiré, aun cuando brevemente al surgimiento de distintas civilizaciones. Si acaso el lector desea profundizar en el tema le recomiendo que lea, de mi autoría: *La enfermedad y el hombre, Historia del pensamiento médico, Principia Médica*.

Lo expresó con claridad el filósofo holandés Baruch Spinoza cuando, en el siglo XVII, dijo que “El orden y el encadenamiento de las ideas es el mismo que el orden y encadenamiento de las cosas”. Más elocuente, Jules Michelet afirmó, en el siglo XIX: “Pobre del que pretenda aislar una parte del conocimiento del resto del saber... la ciencia es una: las lenguas, la historia y la literatura, la física, las matemáticas y la filosofía, las materias más alejadas en apariencia unas de otras, se encuentran en realidad relacionadas o, mejor dicho, forman todas ellas un solo sistema.” La experiencia de mi vida me ha permitido comprobar lo dicho por Spinoza y Michelet y advertir que, como resultado, la medicina, causa y consecuencia de otros órdenes intelectuales, evoluciona con ellos, lo cual explica su vocación interdisciplinaria y su progreso.

LA CIVILIZACIÓN

En las tierras altas de Turquía nacen los ríos Tigris y Eufrates, que avanzan por un extenso territorio y luego rodean Mesopotamia, palabra que por eso mismo significa “lugar entre ríos”. Lejos de ahí, en la parte asiática de esa región turca se encuentra el territorio de Anatolia, donde se ubica una fecunda región conocida desde hace muchos años como la Fértil Media Luna. Se supone que en este sitio, hace poco más de 7 mil años, los hombres comenzaron a cultivar plantas. Después de tal hazaña (que se conoce como revolución agrícola), los seres humanos iniciaron la domesticación de animales para emplearlos en las tareas que requerían (camellos, burros, caballos, perro) y para la alimentación (cabras, cerdos, vacas).

De acuerdo con lo anterior, la civilización no apareció en forma abrupta sino a través de un largo tiempo. Pero es necesario reconocer que el dilatado proceso que condujo al nacimiento de la civilización implica mucho más que un aumento en el tamaño de las comunidades pues se refiere a cambios en la visión del mundo y, por lo tanto, de la consciencia; es decir, a la relación del hombre con su

ambiente y con otros seres humanos. Esto dio origen a una estructura social que ha evolucionado de manera ininterrumpida hasta la actualidad.

La civilización es, pues, resultado de la diferenciación entre el hombre y el mundo salvaje que se consuma cuando la sociedad alcanza su apogeo. Por ello se cree que la civilización comienza con el control del fuego, la cocción de alimentos, la creación del arte, la invención de la escritura, la remodelación de la naturaleza, la vida urbana, la religión, el aprendizaje del pasado, la construcción del futuro y la idea de progreso, así como la vida y el trabajo encaminados al bien de los demás. En este sentido, con la civilización se desarrollan formas éticas de coexistencia y de sobrevivencia entre las que destaca la medicina y las distintas formas de curar la enfermedad que después se convierten en especialidades.

LA MITOLOGÍA

Puedo afirmar que el conocimiento de lo humano se ha transmitido en dos niveles: uno, manifiesto, del que se ha valido la razón y el otro, profundo, que se encuentra enraizado en los mitos. El primero lo explora la ciencia, el segundo la mitología. Referirse a la mitología, leyendas y tradiciones, permite acercarnos a tal fenómeno aún inescrutable. Los seres humanos somos muy recientes en la historia y, por eso, para juzgarnos, es necesario recurrir a los cuentos que el amanecer de la humanidad trajo consigo. Son sueños primigenios que dieron lugar a los mitos que todavía soñamos. Es la visión atemporal que nos explica y da sentido a nuestras vidas. Los mitos son como el viento que aun cuando desconozcamos con precisión su origen, lo sentimos en el rostro.

Las leyendas son propósito inconsciente —cifrado en la mitología— para llevar nuestras vidas adelante; al concebirlas podemos darnos cuenta que entre los seres humanos existe una identidad que data de milenios, que habla desde el pasado y se proyecta hacia el futuro. Porque aun cuando existimos y fallecemos en lo individual, somos seres infinitos en la pertinaz cadena humana. Esto explica nuestro deleite por continuar escuchando los numerosos relatos que proceden del origen de nuestras culturas y el afán por hurgar en ellos para deducir, aunque sea un poco, lo que somos y de esa manera comprendernos. Además, el mito puede ser una lección de vida. Tal el caso de Ulises y las sirenas: el héroe se amarra al mástil para escucharlas y no enloquecer y eso es lo que debemos hacer en nuestra vida frente a las palabras de los aduladores profesionales. Éste y otros mitos de la cultura grecolatina son ejemplos a seguir para los políticos actuales.

Debo señalar que no siempre se aceptaron las enseñanzas de los mitos. Los primeros filósofos griegos, debido a la oposición que tuvieron contra las concepciones teístas oponían la razón al mito; en la tradición judeocristiana acontece algo parecido, aun cuando, bien vistas las cosas, un mito sustituye a otro en el origen del mundo. Pero, es necesario señalar que, en el caso de muchas filosofías y religiones, las distinciones entre mito e historia no son absolutas. Aristóteles y Platón emplearon los mitos como alegorías y emblemas literarios; los primeros teólogos cristianos analizaban a profundidad el papel del mito en la narración bíblica. Ahora los historiadores, sociólogos, antropólogos, científicos de la mente, estudian los mitos con el objeto de conocer la evolución de la humanidad.

Uno de los primeros mitos que nos atañe como urólogos es el de Priapo, dios agrícola de la fertilidad que, como tal, dominaba sobre los rebaños, plantas, diversos animales, la pesca, el vino y era un personaje totalmente fálico. El pene lo representaba como fuerza reproductora de la naturaleza. Los lugares de culto del dios Priapo eran las ciudades del Asia Menor y, bien vistas las cosas, pudiera ser la divinidad que cura la disfunción eréctil pues Priapo se representaba con un falo en erección. De ahí proviene que nombremos priapismo a la alteración patológica que mantiene el pene en erección permanente.

LOS ORÍGENES

La primera enfermedad urológica se observó en la época prehistórica egipcia (el tiempo previo a la invención de la escritura acaecido hace más de 5,000 años). Esto fue hace 7,000 años: un cálculo vesical en un niño de diez años descubierto en una tumba en El Amrah cerca de Abydos (antigua ciudad de Egipto). El cálculo es de ácido úrico recubierto por oxalato de calcio, fosfato, amonio y magnesio. Poco a poco se han descubierto más cálculos en diferentes partes del tracto urinario. Riñón, uréter, vejiga, uretra, en investigaciones hechas en momias de las clases pobres egipcias. La circuncisión se efectuó como acto ceremonial y es relatada en *El libro de los muertos* (3 mil años a.C.) La sociedad era teocéntrica y los hindúes consideraban los genitales como el centro de la vida y ofrecían el prepucio como ofrenda a los dioses. En el *Papiro de Ebers* (1,500 a.C.) se describen variados tratamientos para algunos padecimientos urinarios entre los que sobresale la retención de orina.

De Mesopotamia proviene un diccionario Médico que data de hace 4,000 años y menciona los riñones y el pene, así como la práctica de la uroscopia (antigua inspección visual de la orina para establecer el diagnóstico de las enfermedades) que efectuaban los médicos babilónicos. Además, los escritos cuneiformes hablan de médicos sacerdotes que practicaban el arte mágico de la curación. Este arte se propagó por toda Asia Menor y llega a nuestros días.

En India, también sociedad teocéntrica, se pensaba que la medicina era resultado de una revelación divina, en el

libro *Ayurveda* o Veda de la vida se sostenía que Dharvantari, cirujano de los dioses, se la reveló a la humanidad en la persona de Susruta. En dos Vedas (del sánscrito *veda*, conocimiento) más tempranos, que son el *Atharva Veda* y el *Rig Veda*, se encuentran prescripciones, rezos, conjuros himnos para la higiene y prevenir la retención urinaria. “De tus piernas, rodillas, rodillas y genitales, extirparé la enfermedad.” En sus conceptos fisiológicos se señala que la orina llega a la vejiga a través de dos de los veinticuatro nervios o conductos que nacen del ombligo. En el *Susruta Shamita* se afirmaba que las enfermedades urinarias se producían por flema, bilis o aire. En esta sección se concluye que: “todas las enfermedades urinarias son incurables si la orina semeja miel.” En esos textos se describen tratamientos para diabetes, lepra, gonorrea, ictericia y el uso de catéteres *—instrumenta tubulata multiplicitur adhibenda—*. En algunos casos de gonorrea llevaban a cabo instilaciones uretrales y en ciertos pacientes con cálculos vesicales empleaban litotomía considerada como “la curación suprema”.

La medicina hebrea se orienta predominantemente a la ética por la influencia de la *Biblia* y el *Talmud* (texto central al judaísmo basado en discusiones rabínicas). Moisés señala que “Cuando un hombre tiene escurrimiento de su carne (espermatorea), debe considerarse impuro”. Los médicos hebreos consideraban que la uretra estaba dividida por una fina membrana en dos tubos, uno espermático y otro urinario; si ésta se rompía el hombre quedaba estéril. Las aportaciones importantes de la medicina hebrea, como veremos después, se encuentran en el terreno de la higiene, la medicina preventiva y la ética.

El sistema médico Persa fue fundado por Zoroastro o Zaratustra (1,400 a. C.) y se registra en el *Zendavesta* o *Avesta*, colección de textos sagrados del zoroastrismo. La anatomía y fisiología persas eran muy elementales debido a que la práctica de disecciones estaba prohibida. Un bosquejo de la urología persa se encuentra en el *Yadiguair* de Ibn Cherif médico que ejerció en Asia Menor: “La hinchazón caliente del riñón causa fiebre, sed, sensación de pesantez en la región y lengua negra; se trata con sangrado, purgas, restricción de líquidos, agua de cebada con almendras, aceite, azúcar y jugo negro de grosella.” La hematuria se diferenciaba en renal y vesical.

En China, la medicina tradicional se basa en la creencia que la vida consiste de dos principios fundamentales: *Yang* y *Yin* que circulan en el aire y la sangre. La salud depende de la armonía de ellos. El cuerpo tiene cinco órganos importantes: cabeza, pulmones, hígado, bazo y riñones. Los riñones y la vejiga tienen a los pulmones como su madre; al hígado, como su hijo, al bazo, como su enemigo; y al corazón, como su amigo. A partir de estas concepciones se explican las enfermedades y su curación. El examen del pulso es la base del diagnóstico, por lo tanto sus variedades son infinitas puesto que sus hallazgos difieren en los once lugares donde éste se percibe. El dedo índice de la mano derecha se empleaba para descubrir enfermedades del riñón y la vejiga. En los libros *Pen Tsao*

y *Nei Ching* se menciona el examen de orina, método que orientaba al médico chino en el diagnóstico de las enfermedades urológicas. Los chinos pudieron diagnosticar nefritis y establecer el pronóstico de ésta. Las enfermedades venéreas eran una rama separada de la medicina desde los tiempos de Hwang-Ti. El tratamiento de la gonorrea era a base de una infusión de hojas de bambú. Debe reconocerse que, desde la antigüedad, el método principal de tratamiento era la acupuntura con 388 puntos para las enfermedades urológicas. Los chinos no practicaban litotomía ni cateterizaciones dejando estos procedimientos a practicantes no médicos. De lo anterior es posible deducir que la medicina china, de la época precientífica, era ya altamente evolucionada y apuntaba a un desarrollo científico importante.

Las anteriores prácticas médicas y urológicas fueron modificadas con la conquista de Asia Menor por Alejandro el Grande a partir de 334 a.C. e invadió la India en 336 a.C. Después de su muerte dejó como legado la cultura Helénica que influyó en la medicina de aquel tiempo. En este breve recuento de la historia urológica puede advertirse la antigüedad de nuestra práctica y los numerosos procedimientos inventados para curar las enfermedades urológicas.

Dr. Federico Ortiz Quezada
Fundador del Colegio Mexicano de Urología

Recibido: Junio 3, 2011.

Aceptado: Junio 6, 2011.

Cristal y Fuego

Nada se compara con la crueldad de lo cotidiano-

Mi deseo es tener un perfil del poeta,
no del hombre, presento
algunas facetas de la parte espiritual
del escritor plasmada en su
obra, ya que ésta es su mejor biografía.

Como toma el pincel de la genialidad y retoca sus poemas de amor y una canción desesperada y regala al mundo una esfera llena de percepciones particulares en donde se escribe la más grande partitura melódica para los oídos de los amantes de las humanidades. Después con su obra *Crepusculario* deja sentir esa extraña nostalgia, símbolo inequívoco del toque de Eros y Tanatos en un equilibrio permanente. En este momento, como un homenaje al más grande poeta universal que nos enseña directamente su enfermedad y nos acerca una visión hermenéutica a los años que sufrió la malignidad que lo persigue y lo secuestra en esa cárcel terrible donde el subconsciente guarda y presta las llaves para salidas imprevistas o enclaustramientos mentales, que van dibujando la ruta clara del mundo de Tanatos como una pesada losa que va escurriendo como sombra por su espalda.

*el sol a plena luz de sol sucede el día,
el día sol, el silencioso sello
extendido en los campos del camino*

Neruda

Premonición de un presente que lo desviste de luz y lo baña en sombras, como un recordatorio a la pérdida de la vida, en un eterno peregrinar de la hoja en el reloj inagotable del tiempo.

*no sé por qué le toca a un enlutado
de origen, aun producto del invierno,
a un provinciano con olor a lluvia
esta reverberante profesión*

Neruda

Establece la ambivalencia de imitar algo que no era su principal don, la presencia de las sombras, mantener a media hasta la bandera de la alegría, del humor que lo caracterizó siempre, ahora todos los caminos se cierran,

caminar ya sin luz propia, en una oscuridad que empieza a morder ya las primeras fibras de la vida.

La luz del mundo apaga sus luces a unos ojos cansados y enfermos, que deletrean ahora sílabas de enfermedad.

*Me dicen que está oscuro en el Perú
que no salió la luz en Patagonia
y una Patagonia más congelada
apenas hay indicios de luz en Valparaíso*

Neruda

Hacer un recuento de lo vivido, barajar episodios ya escritos, repasar las sonrisas olvidadas, en el momento más dramático que lo encuentra ahí postrado sudando vino, sangre o recordando miradas ya apagadas.

*Soy de anteayer como todo rumiante
que mastica el pasado todo el día.
Nadie,
sino uno mismo, nada
sino un sabor
de asado y vino callado
para unos,
para otros de sangre
o de jazmines*

Neruda

Bachelard opina de la simbología de la muerte, como el paso de un estado sólido a uno líquido, en que la materia se moldea, enriquece en estudios que se entrecortan, los años son hojas cercenadas por la tempestad, así el paso tan rápido de ir y devenir en un estado de la materia, donde el principio de la vida es la dualidad, de lo dejado, de lo quitado, de lo que quedó en la otra orilla, entre el ardiente polen que es llama que llega a la quemadura, y todo lo que toca se transforma en luz y canto.

*eterno
sólo porque la muchedumbre
de los muertos,
de los que vivirán, de los que viven,
tienen atribuciones en ti mismo
se continúan como un hilo roto
que sigue entrecortándose y siguiendo
de una vida a la otra.*

Neruda

La soledad de ser un ciudadano universal, recitado en Universidades y ahora un desconocido por todos, tener la gloria que baja en luz clara y densa, sentir que una flecha oscura, certera atraviesa el cuerpo, sin misericordia, sembrando todos los tejidos de astillas justicieras,

*Muerte a la identidad, dice la vida:
cada uno es el otro, y despedimos
un cuerpo para entrar en otro cuerpo
desconocidos e irreconciliables
como colores que se contradicen
y se reúnen en la oscuridad*

Neruda

Un suspiro escapando sin destino, unas letras en cambio por la materia, que flota más ligera y en viaje cósmico cambia formas o se evapora, perece en unos va a activarse en otros, como canto que va de boca en boca, a veces lento otras con nota. A veces en ritmo crea las estrofas con que escapan las cosas, el subconsciente despierta habla mil cosas, alerta roja, el maremoto se acerca, encuentra al consciente sentado en la mesa, los dos se conocen, ahora comulgan la pena, uno le duele la mitad de su hombro y media cadera, las gotas de vida ahora color de bandera, un rojo profundo corre sin prisa, el poeta lo mira, emigra la vida, el subconsciente escribe entre sombras, versos extraños que son de ausencia, camino a la tierra.

La materia cambia, transformación de lo bueno por materia insana, clavados los sueños, la vida susurra a la tierra, pactos sin treguas, fechas sin horas, el tiempo en viaje constante, no tiene fronteras, no olvida las cuentas a todos parejos, simples ciudadanos o universales poetas, sin tiempo el poeta narra en poemas, una geografía infructuosa, también lo que en Temuco escribiera, recuerda los rieles, las primeras salidas, a una madre postrada buscando el oxígeno para su enfermedad de los pobres.

Orgullo del padre, Neftalí Reyes crece en el campo, entre luz y agua, invernadero perfecto para la poesía que destilan unas formas perfectas, mezcla y combina vocablos, polisemia eterna, un poeta del pueblo, en Parral es la cuna, inician los viajes, toca el Perú, emerge en Stalingrado, es prosa y poesía que encunan en México.

Tal vez recuerden los versos del capitán, un compositor siempre inquieto, escribe con el corazón a su compañera Matilde, un choque de luces el tiempo aproxima, como el grano de arena que obstruye el camino, el hombre fuego viaja a Europa, la Francia de Víctor Hugo, en una sala de espera allí, recibe en elegante receta, la verdad justiciera, un asesino invisible ahora pierde la máscara. Al mirarse de frente, el poeta descubre sus ojos hundidos, la mirada perdida en espacio sin límites, el corazón es locomotora que en isla negra descansa. El camino es eterno del edificio tan blanco a su despacho en penumbra

La meditación hecha por Neruda después del diálogo con su urólogo lo conduce a escribir:

*Tal vez no había salvación
para mis dientes activados
uno por uno se extraviaron los pelos de mi cabellera;
mejor era no discutir sobre mi tráquea cavernosa
en cuanto al cauce coronario
estaba lleno de advertencias
como el hígado tenebroso
que no servía de escudo
o este riñón conspirativo
Y con mi próstata melancólica y
los caprichos de mi uretra
me conducían sin apuro
a un analítico final.*

Neruda

Frotando las manos, recompone la gorra, una mueca se escapa, la sonrisa perdida, los ojos revelan el fin de la escena, telaraña oscura lo mantiene atrapado, ya sin luz, sin amaneceres. Sólo, contempla, recuerda el olor de la brea que nutre los rieles, el olor a los golpes que forman carácter, los versos maternos o sus viajes eternos montados en tren.

Una estrofa a la materia que se mueve en colores a veces prístina, otras obesa y maligna, detenida dibuja o deshace universos de espíritus hechizados y mal cincelados por la angustia y la ansiedad de humanos sin sonrisa, teñidos de Caronte muestran su rostros, queriendo simular una existencia sin problemas, aun cuando la barca acecha.

*no hay elección como ésta: vive el aire
sentado en esta silla de la tierra,
y cada amanecer conduce a todos
a la postura que te da una silla.*

Caminar entre tiempos, ir de la gloria a la ignominia, sin importar la distancia cada vez más te acerca, estás perdido, te apoyas en la material silla, un baño de luz y te pierdes entre todos los que están contigo sentados en la silla (tierra).

*Todo termina en silla y ceremonia:
la parábola se abre para irse
hasta que se cerró sobre una silla
no hay nadie más andando en este mundo
a numerarse
hoy es el veintisiete, un veintisiete
¿Quién numeró los días?
¿De qué se trata?*

Neruda

Como parábola cabalística, el poeta recurre a los números, como lo hiciera Borges con las letras en el Alph,

como si la existencia estuviera ligada a números x en la existencia diaria, todo sistemáticamente numerado, en un orden deliberado que lleva, el día que apareces vivo, el día que ya no lo estás, los lugares donde guardan los restos también numerados como largas avenidas con nombre y número.

Los grados de intensidad de la luz, cuántos somos, cuántos desaparecieron, cuántas semillas, cuántas gotas, cuántos momentos de felicidad, cuántos minutos te tocan de angustia, cuántos años de vida. Qué número te corresponde, número de inscripción, número de socio o de cedula de profesionalista.

*En esta vida numeral, por qué,
por qué nos ordenaron, nos sumieron
en cantidades, y nos dividieron la luz de cada día,
la lluvia del invierno,
el pan del sol de todos los veranos
las semillas, los trenes,
el silencio
la muerte con sus casas numeradas
en los inmensos cementerios blancos
las calles con hileras,
yo me llamo trescientos,
cuarenta y seis, o siete,
con humildad voy arreglando cuentas
hasta llegar a cero, y despedirme.*

Neruda

La vida que asciende en disparos de colores, palabras que conjugan en verbo, y que implica el hecho, y a la vez expresa toda la carga espiritual que brinda el poeta.

*El brillo
de cristal desprendido y sorprendido
sería un pez moviéndose en el cielo
hay que tener el mar en una copa
tener palabra y libro, boca y ojos
tener razón y luna, hallar
la silla fresca cuando tienes sombra
el agua tuya para tu propia sed*

Neruda

La silla mencionada en relación simbólica con el reposo, descanso, tierra, en un sincretismo, vida-descanso, vida reposo, muerte-silla-tierra-descanso.

El subconsciente seleccionando una forma de conjugación, un símbolo liviano y adecuado, en resumen de lo que es Neruda, palabra, verbo, sustantivo, mar y ojos, llanto y mar, viaje y reposo, boca y construcción, construcción y adiós, razón y creatividad todo eso en un alter ego.

La oración más común construida fue su canto al amor, a su patria, a la América Nerudiana, a sus compañeras, a

la vida, raíz de su patria, tronco, madera y savia en sus poemas dirigidos al mundo.

*Cada vez resurrecto
entrando en agonía y alegría,
muriendo de una vez
y no muriendo,
así es, es así y es otra vez así.
el golpe que te dieron
lo repartiste alrededor de tu alma
lo dejaste caer de ropa en ropa
manchando los vestuarios
con huellas digitales
de los dolores que te destinaron
y que a ti sólo te pertenecían*

Neruda

La lucha diaria por abrir los ojos, y encontrar la luz, en un sauna de vida, cerrar los latidos, dejar que el fuego aparezca otra vez en un incendio que caliente tu alma y ahuyente las sombras verdugos de noches con grilletos encadenadores de ansiedad. Nostalgia pinta sus retinas con días de ofrenda, telaraña de pesares tejen alfombras que envuelven su sombra.

Escuchar el eco de sus versos en hojas blancas, como si cometieran incesto, son cola de ola que juguetea en el océano, un ejército de caracolas dormidas en tardes en su isla negra, como en coros de silencio, abrazadas a su cuerpo. Ahí en tu escritorio en letras de mont blanc, un vocablo sin cara, sin reconocer, sin alma ni cuerpo, pero que representa todo eso, un vocablo más a su diccionario existencial, la palabra florea en la hoja sumisa secreta, su nombre en receta, cuasimodo de la ciencia, a la distancia es receta, si se acerca es monstruo nocturno enfría la cama más selecta, y si la ves cercana es la sombra macabra que a todos espanta, cinco letras para escribir su epíteto. (Cáncer)

*Y un día de dolores como espadas
se repartió desde tu propia herida?
Sí, sobrevives. Sí, sobrevivimos
en lo imborrable, haciendo
de muchas vidas una cicatriz,
de tanta hoguera una ceniza amarga,
y de tantas campanas
un latido, un sonido bajo el mar*

Neruda

Hablar a su alter ego, como la imagen que se pierde en el espejo, es y no es, la materia flotando, el espíritu una espiral dibujada en papel, en un viaje misterioso, aquel que nos devuelve vivencias, nos transporta a sitios olvidados, en una balanza constante de lo construido y lo faltante por hacer, la burbuja del tiempo, reabre sus álbumes de

días, meses y años en los que se perfila la imagen, después lentamente los cierra, algunas hojas al final aguardan en blanco, ya sin imagen precisa, sólo los hechos son los que se aprecian.

Los trenes son fantasmas que corren en rieles de juguete, y la vida marchita se asombra de los gritos del silbato de la locomotora de la última hora, los rieles son ahora trozos de madera podridos y sucios, la magia de la vida empieza a volverse una cruda realidad de despedida, el encanto de los besos recibidos desespera a los labios, un día reyes en su patria, ahora ermitas en exilio sin sol ni luz, sólo musitan lo que el subconsciente le dicta.

*No solo son los ojos
los que integran
la infinita limpieza, el sano cielo
los matorrales, la salud silvestre
sino el ir y venir de tus trabajos:
y este recomenzarte cada día
alcanzarte cansada y renacerte,
vivirte una vez más y continuarte
volcando sombra y sangre, tierra y tierra.*

Neruda

La lucha diaria a través de lo que construye es su mejor fotografía, y no son los números de días o el número de premios, vinos bebidos, el número de ciudades que pisa, está en algo más profundo que representa la verdadera biografía, eso es su obra, lo transparente del universo, y no el acumulo vano de tesoros.

La obra del poeta, su renovación diaria, su lucha por el pueblo, olvidando la sombra. la tierra o la sangre que teje despedida prematura.

*aquello que pasó fue inesperado,
pero así fue: de un día al otro día
aquel país se lleno de cerezas
nadie supone
lo que yo recogía en las tinieblas
(metales muertos, huesos de volcanes)
(silencios tan oscuros
que vendaban los ojos de las islas)
Un viento de panales que traía
el color que buscaban las banderas*

Neruda

La aparición brusca del problema, el elemento convertido en símbolo, que deposita una realidad ruda, la simbolología juega con las formas, las llena de verdad disfrazada en una comedia diaria de dolor y ansiedad.

En una segunda imagen el paso Dantesco por cada uno de los círculos subterráneos del inframundo, el camino denso de oscuridad, sin vegetaciones, ni luz, sólo huesos y metales, el silencio presente de la metamorfosis, en una

pictórica moderna de desastre nuclear, donde florece la muerte y muere la vida, un rosario de gotas para bordar un estandarte, donde la sangre es el hilo que forma madeja, mientras escapa por ventanas abiertas en la mitad de su cuerpo.

Atrás un pelotón de jinetes avanzan ligeros, jabalinas en vuelo, flotan banderas color de cereza, son frente del cometa, presagios en puerta a un cuerpo dolido, la defensa está intacta, murallas con trampas, caminos de letras, el subconsciente planea su defensa, disparos de frases alcanzan el aire, el poeta arma su mejor defensa y va destacando los sitios en una *Geografía Infructuosa*, después despliega su *Residencia en la Tierra*,

*Levantaron con piedras y con pájaros
y árboles despojados por el frío
esta casa, este espacio
para que el viaje errante se durmiera
sabiendo que temprano la mañana
blanca de nieve, es verdadera
sin ciudad, en un pobre caserío:
la mañana desnuda está entreabierto
como una fruta fría y verdadera.*

Neruda

Destaca el reconocimiento de sus paisajes de la infancia, y los traslada en un viaje cósmico, en que el tiempo es convertido en algo relativo, imágenes que cambian antropomórficamente donde la oscuridad va presentando mañanas con sabanas de nieve, que estampan huellas inevitables en las aceras del caserío o buscan engranes para conquistar un alma.

*De agua y de madera son sus ojos
de nieve son sus dientes:
sonríe el sol celeste y a la lluvia
hay que buscarla:
el cuerpo de la vida se desliza
entre un amanecer de infancia, lejos,
camas y cines, trenes,
salas de clase, fábricas, hoteles,
oficinas, cuarteles,
y entre ir y volver se va la vida
escondiendo los pies y la mirada*

Neruda

Bachelard, dice como la ley primordial de la imaginación: esa materia que es la imaginación no puede vivir doblemente no puede representar el papel psicológico de materia original.

El alma del poeta sufre, en una des objetivación, el mundo se disgrega en cosas dispares, en sólidos inmóviles e inertes, y es así como va construyendo las imágenes que se suceden en una analepsis perpetua que

permite a la conciencia escapar de una realidad tormentosa.

*Por eso hay que pararse. de repente,
oler la piedra, tocar la madera,
atravesar la escarcha:
establecer por fin nuestra evidencia
existir sin razones ni sentido
en esta desnudez de la mañana
que ya la tarde vestirá de negro*

Neruda

Completar las obras iniciadas es por mucho la razón de su vida misma, el regreso a Chile después de permanecer en Francia como embajador, de recibir el premio nobel, y ser objeto de un homenaje en el estadio nacional de Chile por parte de su pueblo, dejan en el ánimo de Neruda un mensaje claro, el de continuar con su labor de poeta del pueblo.

Su amistad tan estrecha con Salvador Allende, y sus escritos en contra del Presidente Nixon, acercan más al poeta a un final tan inesperado como su propia enfermedad.

*La muerte cae
sobre la identidad y al fin descansan
no sólo las rodillas y las venas
sino este nombre nuestro
tan traído y llevado y escupido
como un pobre soldado
medio muerto entre el barro y la batalla
Yo recuerdo aquel día
en que perdí mis tres primeros nombres
y las palabras que pertenecían
¿a quién? ¿a mí? o a los antepasados*

Neruda

La flebitis o la artritis de las rodillas eran problemas conocidos por sus amigos cercanos, que posteriormente hacen una puntual narración en el Neruda de Volodia Teitelboim o la Cartas a Matilde Urrutia.

Nosotros podemos abrir una claraboya en el tiempo y dibujar una figura cansada del poeta presa de algunas patologías, recordando cómo pierde su real nombre de pila, y un poco remedando su *Canto General*, vemos a un guerrero Águila herido mas no vencido que aún pelea los últimos metros de tierra con la que está comprometido.

*todos le arremetían a mi nombre
algunos lo arañaban
en el senado con escarbadientes,
otros agujeraban mi estatura
como si fuera hecho de queso
no me sirvió mi máscara nocturna,
mi vocación silvestre*

*Y me sentí desnudo
después de tantas condecoraciones
listo para volver de donde vine,
a la humedad del subsuelo*

Neruda

La poesía, vehículo de la luz y el fuego que movieron el corazón del poeta, e inspiraron a tantos ojos, y dieron de beber a labios sedientos, despertaron sutil o prófuga caricia.

Ahora después de recibir galardones a su mérito creativo, una enfermedad lo cerca y lo aniquila. En un mundo menos benévolo que los glaciares de la Patagonia, su poesía derrite el frío del corazón de los hombres, les crea las alas para soñar y su alegría enciende los días con frases mientras decora oraciones para eventos especiales.

*basta una herida para derribarte:
con una sola letra
te mata el alfabeto de la muerte.
un solo pétalo del gran dolor humano
cae en mi orina y crees que
el mundo se desangra.
yo encogido, sin calles ni vitrinas,
callada mi campana de cristal,
con mi pequeña espina lastimosa
voy sin vivir, ya mineralizado,
inmóvil esperando la agonía,
mientras florece el territorio
predestinado de la primavera*

Neruda

Con los síntomas más claros despertando a diario en su cuerpo, no hay alternativas para el poeta, sucumbiendo por el dolor en su espina lastimosa, y aceptando los grafitis que sepultan con destrozos las casas de Santiago y de isla negra, el paciente ya no realiza creación misteriosa sólo delira en su lecho de muerte, el último agujijón, avispero que lo entrapa es la desgracia de su patria hundida y sus amigos perdidos en los lienzos de un gobierno que palitroquea a su patria. La Muerte no tenía que ver con los individuos, sino con los pueblos.

*Un desmantelado dormitorio
y en él durmieran
como dormiremos
todos
los
hombres:
con
una rosa
seca
en*

*una
mano
que también cae
convertida en polvo*

Neruda

En septiembre de 1973, El Cáncer social que invade su país, agudiza su enfermedad, entonces la muerte desbo- cada por el vesánico golpe también se lo lleva.

Dr. Orlando Vázquez Marín
bernarshot@hotmail.com