



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD FEDERAL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**ASOCIACIÓN DE CÁNCER TESTICULAR Y
EL USO DE CANNABINOIDES EN
PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO EN EL PERIODO 2015-2019.**

PRESENTA

DR. HIDALGO MONTIEL HÉCTOR ALAN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

ASESOR DE TESIS: DR. HERNANDEZ LEON OMAR.

CIUDAD DE MÉXICO.

2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DRA ERIKA GOMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR ERIK EFRAIN SOSA DURÁN
JEFE DE POSTGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR CARLOS VIVEROS CONTRERAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. OMAR HERNÁNDEZ LEÓN.
JEFE DE SERVICIO DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA Y
ASESOR METODOLÓGICO.
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

**ESTUDIO APROBADO POR EL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO CON EL REGISTRO: HJM 043/21-R**

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio. Es un el orgullo y el privilegio ser su hijo, son los mejores padres

También agradecer a mis maestros del servicio de Urología del hospital Juárez de México, por ser mi hogar durante mi formación como profesional, así como al inolvidable Hospital Juárez de México.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento al Dr. Omar Hernández León, principal colaborador durante todo este proceso, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

CORRESPONDENCIA.

1. Dr. Hernández León Omar, jefe de servicio de Urología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Correo: omarhernandezleon@gmail.com

2. Dr. Hidalgo Montiel Héctor Alan, residente de 4º año de la Subespecialidad de Urología.

Correo: hahidalgom@gmail.com

DIRECCIÓN:

Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, CP. 07760, Ciudad de México, CDMX.

Teléfono: 57477560. Ext.7428.

SERVICIO PARTICIPANTE:

Urología.

Índice

1. Marco Teórico.....	2
1.1 Incidencia y prevalencia	2
1.2 Factores de riesgo	3
1.3 Fisiopatología entre cannabinoides y cáncer testicular	4
1.4 Cannabinoides y fertilidad.....	6
2. Planteamiento del problema	7
3. Justificación	7
4. Pregunta científica	8
5. Hipótesis.....	8
6. Objetivo de investigación	8
6.1 Objetivo general	8
6.1 Objetivos secundarios	8
7. Diseño de la investigación	8
7.1 Tipo de estudio	8
7.2 Población y muestra	8
7.3 Material y métodos	9
7.4 Consideraciones éticas	10
8. Análisis e interpretación de resultados.....	12
9. Resultados.....	13
10. Discusión	24
11. Conclusiones	28
12. Bibliografía.....	29
13. Índice de abreviaturas.....	33

1. Marco teórico

1.1 Incidencia y prevalencia

No existen en México estudios hasta el momento que aborden el antecedente o consumo actual de cannabinoides relacionados con el diagnóstico de cáncer testicular.

El cáncer de testículo es el tipo de cáncer más común entre los hombres jóvenes, con una incidencia máxima que ocurre entre las edades de 15 y 40 años, un rango de edad en el que el consumo de cannabis ocurre con mayor frecuencia ^[23].

En los Estados Unidos, el cáncer testicular es más común en individuos caucásicos (6.9 individuos afectados por 100,000 hombres) que en afroamericanos (1.2 individuos afectados por 100,000 hombres). ^[27].

La incidencia del cáncer de testículo varía de <1 individuo afectado por 100,000 hombres en grandes ciudades de África y Asia a 9.9 individuos afectados por 100,000 hombres en Noruega, 9.4 individuos afectados por 100,000 hombres en Dinamarca y 9.2 individuos afectados por 100,000 hombres en Suiza. ^[23].

En 2015 en Estados Unidos se presentaron 8,430 nuevos casos y la incidencia ha aumentado en las últimas 2 décadas ^[1]. La sociedad americana contra el cáncer en Estados Unidos estimó que en el 2018 se diagnosticaron alrededor de 9,310 nuevos casos de cáncer de testículo. En el diagnóstico inicial, ~ 70% de los pacientes tienen enfermedad en estadio I vs ~ 30% de los pacientes que son diagnosticados con enfermedad metastásica ^[1].

En los Estados Unidos, la incidencia de tumores germinales testiculares aumentó en hombres estadounidenses caucásicos en un 70,2% entre 1975 y 2005. Se han observado aumentos similares en la incidencia de tumores germinales testiculares entre hombres de ascendencia europea en Canadá y muchos países europeos como Nueva Zelanda y Australia. Tal aumento de la incidencia en un intervalo relativamente corto sugiere la influencia de factores ambientales más que genéticos. Se plantea la hipótesis de que los tumores germinales testiculares se desarrollan como resultado de la transformación neoplásica de células germinales en carcinoma testicular in situ. Se cree que estas neoplasias surgen temprano en la vida fetal y progresan a un cáncer invasivo bajo la influencia de hormonas gonadotrópicas y androgénicas adultas. ^[35].

El cannabis es, sin duda, la droga ilícita más cultivada, objeto de tráfico y abuso en el mundo. Aproximadamente 147 millones de personas, o el 2,5% de la población mundial, consumen cannabis. ^[29].

Con la pronta legalización del consumo de marihuana con fines medicinales y recreativos, y el aumento de la prevalencia del trastorno por consumo de marihuana, los proveedores de atención médica se enfrentarán cada vez más a los consumidores de marihuana como pacientes en sus entornos clínicos. Abordar los posibles daños médicos del uso recreativo, incidental y patológico de la marihuana será más importante a medida que un número cada vez mayor de estos pacientes acceda a entornos de atención médica. ^[30].

Según la Encuesta Nacional sobre el Uso de Drogas y la Salud, la marihuana es la más utilizada entre todas las drogas ilícitas en los EE. UU. Se estima que el 80% de los 24,6

millones de consumidores de drogas ilícitas (es decir, 19,8 millones) en los EE. UU. consumen marihuana, y el 64.7% son consumidores únicamente de marihuana. Los consumidores de marihuana son predominantemente hombres. Además, a partir de la encuesta se obtuvo que el consumo de marihuana era más frecuente entre los hombres en edad reproductiva. Todos estos hechos combinados son razón más que suficiente para crear conciencia y debatir sobre los efectos y la seguridad que rodean el consumo de marihuana ^[29]. Las crecientes tendencias en la prevalencia del consumo de marihuana en los últimos años, junto con la disminución de las percepciones de los riesgos para la salud de la marihuana y una mayor disponibilidad en los estados donde se ha legalizado para uso médico o recreativo, sugieren que es probable (aunque no seguro) que la prevalencia del consumo de marihuana seguirá aumentando. ^[20].

En 1974, el contenido medio de tetrahidrocannabinol (THC) de la marihuana ilícita era inferior al 1% (U.S. Centro Nacional de Inteligencia sobre Drogas, 2009). La marihuana actual es mucho más potente; según los datos del Proyecto de Monitoreo de Potencia de la Universidad de Mississippi, el contenido promedio de THC en las muestras de marihuana analizadas en 2007 fue del 9,64% en 2007 (Centro Nacional de Inteligencia sobre Drogas, 2009). Las diferentes formulaciones de marihuana tienen concentraciones variables de THC. Mientras que la concentración media de THC en la marihuana es del 5%, el hachís contiene entre un 5% y un 15% de THC y el aceite de hachís contiene 20% de THC. ^[24].

1.2 Factores de riesgo

- Historia personal de cáncer testicular ^[1]
- Historia familiar ^[2]
- Antecedente de criptorquidia ^[3]
- Infertilidad ^[4]
- Presencia de factores genéticos relacionados a patologías como: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de disgenesia testicular ^[1,2].
- Presencia ultrasonográfica de microlitiasis testicular ^[7].

Entre los posibles factores de riesgo se encuentran:

- Consumo de Cannabis ^[6,19,21,22].

La historia familiar de cáncer testicular en caso de hermano afectado aumenta el riesgo de 8-10 veces, en caso de presentar afección paterna aumenta el riesgo de 4-6 veces ^[2].

En cuanto al antecedente de criptorquidia, en una revisión sistemática de estudios observacionales de los cuales solo 4 cumplieron criterios de inclusión se observó que pacientes a quienes se les realizaba orquidopexia antes de los 10 a 11 años, presentaban una disminución de riesgo de cáncer testicular comparado con pacientes en quienes se realizaba después ^[3].

La relevancia con respecto a la presencia de infertilidad asociada con el aumento del riesgo de cáncer testicular se describió en un estudio de cohorte de 22,563 hombres evaluados por infertilidad entre 1967 y 1998, comparado con controles ^[4].

Algunos estudios también han sugerido que la presencia ultrasonográfica de microlitiasis testicular se encuentra asociada a un aumento en el riesgo de tumor de células germinales testiculares y de neoplasia de células germinales intratubulares de tipo no clasificada en pacientes con síntomas de cáncer testicular [7].

El consumo de marihuana también se ha asociado a un aumento en el riesgo de cáncer testicular basado en un análisis de subgrupo de una revisión sistemática de estudios observacionales. Los resultados fueron consistentes al realizar el análisis y la comparación por frecuencia y duración de consumo (mayor consumo semanal y mayor de 10 años de consumo) [6].

1.3 Fisiopatología entre cannabinoides y cáncer testicular.

La marihuana podría ser potencialmente cancerígena. Se ha demostrado que los cannabinoides inhiben la función inmunológica y aumentan las especies de oxígeno reactivas tumorigénicas, asimismo el alquitrán de marihuana contiene carcinógenos similares al alquitrán de los cigarrillos [34].

A partir de 2009, una serie de informes documentaron asociaciones entre una historia de uso personal de marihuana y la aparición posterior de cáncer testicular, en particular tumores no seminomatosos. [22].

La marihuana contiene sustancias bioactivas que pueden producir enfermedades y respuestas patológicas presuntivas en los seres humanos. Se conocen tres clases de cannabinoides: los fitocannabinoides (PC) de *Cannabis sativa*; los endocannabinoides que son endógenos en mamíferos y otros animales; y los cannabinoides sintéticos. [30].

El cannabis tiene diversos efectos psicoactivos y fisiológicos cuando se consume, según la cepa, la forma (hierba, resina, aceite) y el método (p. Ej., Fumar, ingerir, tabletas, tinturas, etc.) mediante el cual se consume. Los efectos psicoactivos de la marihuana incluyen los de estimulantes, depresores y alucinógenos que conducen a cambios en la percepción y el estado de ánimo. Fisiológicamente, reduce la presión arterial y aumenta la frecuencia cardíaca, mientras que también afecta la memoria (a corto plazo y de trabajo), la concentración y la coordinación psicomotora. Otros efectos crónicos sobre la salud que se atribuyen al consumo de marihuana incluyen lesiones en las vías respiratorias, inflamación respiratoria, bronquitis y enfermedades mentales como la esquizofrenia. [29].

Los cannabinoides son una clase de más de 60 compuestos derivados de la planta *Cannabis sativa*, así como de las versiones sintéticas y/o endógenas de estos compuestos. El principal componente psicoactivo de la planta de cannabis, el Δ^9 tetrahidrocannabinol, o THC estimula los receptores de cannabinoides neurales, imitando la acción de los cannabinoides endógenos (denominados endocannabinoides) [21].

Los endocannabinoides son mensajeros intercelulares derivados del ácido araquidónico. Como compuestos lipofílicos, son parte integral de la membrana celular y se encuentran en los sistemas nerviosos central y periférico, y otros tejidos corporales, donde interactúan con los receptores cannabinoides endógenos (CB1 y CB2) y otros receptores.

Los endocannabinoides ejercen importantes acciones farmacológicas y fisiológicas al activar a receptores CB1 (receptores tipo cerebral) y receptores CB2 (tipo bazo) en mamíferos. Imitan muchos de los efectos del THC y activan tanto a CB1 como a CB2. ^[30].

El sistema endocannabinoide (ECS) está ampliamente distribuido en tejidos de mamíferos y regula nervios, funciones cardiovasculares, digestivas, reproductivas, inmunes y metabólicas ^[21].

El sistema de señalización endocannabinoide incluye ligandos cannabinoides endógenos; sus receptores afines CB1 y CB2, tienen características centrales y periféricas de distribución, respectivamente; y son moléculas responsables de transporte, biosíntesis y degradación de ligandos ^[22].

Los receptores de cannabinoides pueden unirse a compuestos endocannabinoides como a cannabinoides sintéticos y fitocannabinoides como los presentes en la marihuana. De este modo la unión al receptor por cannabinoides exógenos puede tener varias consecuencias según el contexto y concentración del ligando. ^[22].

Si bien no existen estudios que exploren específicamente el mecanismo biológico de acción de la actividad de los endocannabinoides en el cáncer de testículo, existen dos hipótesis principales en la literatura.

La primera hipótesis especula que, dado que los endocannabinoides son degradados por los ácidos grasos en medio de la hidrolasa, mientras que el THC se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450 con una vida media de cuatro días en los consumidores crónicos de marihuana, la activación prolongada de CB1 y CB2 en los consumidores de marihuana puede alterar la normalidad de la actividad antitumoral del ECS. ^[21].

La segunda hipótesis está relacionada con el eje testicular hipotálamo-pituitario, se ha demostrado que el cannabis altera el eje hipotalámico-pituitario-testicular. Se cree que la estimulación de los receptores de cannabinoides (CB1 Y CB2) interrumpe la regulación hormonal normal y la proliferación celular en los testículos, lo que en última instancia puede contribuir a las neoplasias testiculares. ^[21].

Se necesitan estudios adicionales de tumores testiculares de células germinales para probar estas hipótesis, así como análisis moleculares de los receptores de cannabinoides y de la señalización de endocannabinoides que puedan proporcionar pistas sobre mecanismos biológicos específicos. Si existiera un papel del ECS en el desarrollo o proliferación de los tumores testiculares de células germinales, podría ser un objetivo potencial para opciones terapéuticas en el futuro ^[21].

Es probable que el uso de marihuana durante la pubertad perturbe el eje gonadal hipofisario hipotalámico y conduzca a niveles alterados de gonadotropinas hipofisarias (hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante) y hormonas esteroides sexuales y potencialmente mayor riesgo de no seminoma ^[35].

Se ha demostrado que los cannabinoides alteran la espermatogénesis en animales de experimentación. Sin embargo, se han realizado pocos estudios de sus efectos correspondientes en humanos, aunque se sabe que los hombres que son consumidores crónicos de marihuana tienen niveles más bajos de testosterona que los no consumidores [36]. Además, un estudio de autopsia mostró que los hombres adictos a variedad de drogas y alcohol eran más propensos que la población general a tener patología testicular. [37]. De acuerdo con estas observaciones, dos estudios de casos y controles de los EE. UU. encontraron un mayor riesgo de cáncer testicular, en particular no seminoma, entre individuos con enfermedades frecuentes y consumo de marihuana a largo plazo [19][35].

1.4 Cannabinoides y fertilidad.

La infertilidad por factor masculino está aumentando y la exposición a los compuestos cannabinoides liberados por la marihuana podría ser una causa contribuyente.

El ECS está profundamente involucrado en la compleja regulación de la reproducción masculina a través de la liberación endógena de endocannabinoides y la unión a los receptores cannabinoides. Alterar el delicado equilibrio del ECS debido al consumo de marihuana puede afectar negativamente el potencial reproductivo. [29].

Los receptores ECS parecen tener una gran prevalencia en los tejidos vitales para la reproducción masculina, y los receptores CB1 / CB2 se expresan en el hipotálamo, la hipófisis, las células de Leydig, las células de Sertoli, los conductos deferentes y los espermatozoides. [28].

Los conocimientos sobre cómo el cannabinoide THC exógeno puede afectar la fertilidad se obtienen principalmente mediante el estudio del efecto de los agonistas endógenos del ECS en los espermatozoides y las células de soporte del espermatozoides (por ejemplo, Sertoli), así como en las células productoras de hormonas sexuales. El agonista más intensamente caracterizado del ECS es la araquidoniletanolamida (AEA), también conocida como anandamida. Se ha demostrado que las concentraciones bajas de un análogo de AEA promueven, y las concentraciones altas de este mismo análogo inhiben, la motilidad hiperactivada (HA) que permite que los espermatozoides penetren en la zona pelúcida de un ovocito. Finalmente los efectos de un análogo de AEA sobre la capacitación, demostraron que los espermatozoides expuestos a este análogo tenían una reducción general en la unión estrecha a la zona pelúcida. Estudios posteriores asociaron una disminución de la AEA en el plasma seminal de hombres con oligoastenoespermia y astenoespermia en comparación con hombres normoespermicos [28].

Una revisión de Thompson [31] examinó las causas de la infertilidad masculina e incluyó la marihuana como una de las posibles causas. La marihuana puede disminuir la espermatogénesis y los niveles de testosterona circulante [32]. En un estudio de casos y controles, los investigadores exploraron la pioespermia en hombres infértiles y la relación con el consumo de marihuana [33] en comparación con los no consumidores, se encontraron aumentos significativos en los leucocitos en el líquido seminal en los consumidores de marihuana.

2. Planteamiento del Problema.

El cannabis (también conocido como marihuana) es una planta psicoactiva que contiene más de 500 componentes, de los cuales 104 cannabinoides han sido identificados actualmente. En el 2014 Informe Mundial sobre las Drogas de las Naciones Unidas, se estimó que unos 178 millones de personas de entre 15 y 64 años en todo el mundo utilizan cannabis al menos una vez al año, lo que lo convierte en la sustancia psicoactiva ilícita más consumida en el mundo. Se ha observado variabilidad en el consumo de cannabis entre (y dentro de) poblaciones, con una prevalencia considerablemente mayor en la América, Europa y Oceanía en comparación con Asia y África ^[25].

Aunque durante mucho tiempo se consideró una droga "blanda", los estudios han demostrado los efectos psiquiátricos y adictivos nocivos asociados con su uso. Se ha observado que los endocannabinoides actúan sobre el aparato reproductor masculino y que el consumo de marihuana tiene múltiples efectos adversos sobre los sistemas endocrino y reproductivo ^[25].

El cáncer testicular representa aproximadamente el 1% del cáncer recién diagnosticado en hombres en todo el mundo, es la neoplasia maligna sólida más común en el rango de edad masculina de 20 a 34 años.

3. Justificación

En el Hospital Juárez de México no existen estudios hasta el momento que aborden el antecedente o consumo actual de cannabinoides de los pacientes atendidos en nuestra unidad relacionados con el diagnóstico de cáncer testicular.

Este estudio servirá de base para evaluar si el antecedente o consumo actual de cannabinoides que presentan los pacientes con diagnóstico de cáncer testicular atendidos en nuestra unidad son comparables a las características reportadas en estudios en otros países.

La importancia de ello radica en valorar el incremento en costos por tratamiento de cáncer testicular en el Hospital Juárez de México, así como la reducción de la supervivencia y fertilidad de pacientes con cáncer testicular en edades tempranas.

El consumo de marihuana (cannabinoides) se ha asociado a la aparición de tumores germinales testiculares, Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido, establecer recomendaciones para implementar medidas y estrategias para la detección oportuna en pacientes con consumo de marihuana y así valorar la necesidad de asistir y fomentar el abandono de la marihuana, buscando disminuir la prevalencia de cáncer testicular en la población del hospital Juárez de México.

4. Pregunta científica.

¿Existe asociación entre el consumo de cannabinoides y la aparición de cáncer testicular en pacientes del Hospital Juárez de México?

5. Hipótesis.

Existe asociación entre el consumo de cannabinoides y la aparición de cáncer testicular del Hospital Juárez de México.

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Se determinará la asociación de cáncer testicular y el uso de cannabinoides en pacientes del hospital Juárez de México en el periodo 2015-2019.

6.2. Objetivos específicos

6.2.1. Se reportará el número total de casos de cáncer testicular registrados en el servicio de anatomía patológica asociados a marihuana, del Hospital Juárez de México entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019.

6.2.2. Se conocerá la distribución por edad entre la asociación de cannabinoides y cáncer testicular.

6.2.3. Se describirá la prevalencia por tipos histológicos de cáncer testicular de los pacientes con consumo de cannabinoides del hospital Juárez de México.

7. Diseño de la investigación.

7.1 Tipo de estudio

Observacional, analítico, retrospectivo.

7.2 Población y muestra

Universo: Todos los pacientes a quienes se les integró el diagnóstico anatomopatológico de cáncer testicular en el Hospital Juárez de México en el periodo del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.

Muestra: Se seleccionaron pacientes a quienes se les integró el diagnóstico anatomopatológico de cáncer testicular en el Hospital Juárez de México, entre el 1 de enero de 2015 y 31 de diciembre de 2019, y que contaban con expediente clínico físico completo en el archivo clínico, así como con antecedentes o consumo actual de cannabinoides.

Datos recolectados:

Edad al momento del diagnóstico.

Resultado histopatológico.

Antecedente de criptorquidia

Antecedente de afección por cáncer testicular en familiar de primer grado.

Lateralidad.

Antecedente de toxicomanías: consumo de marihuana (cannabinoides) duración y cantidad.

7.3. Material y Métodos.

Se recolectaron los resultados de reportes histopatológicos de pacientes con cáncer testicular de los cuales se recabo del expediente clínico completo el antecedente de consumo de cannabinoides. Se observó la relación entre el tiempo y la cantidad de consumo.

Se acudió al servicio de anatomía patológica del Hospital Juárez de México y se revisaron los reportes de piezas quirúrgicas procesadas entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019. Se extrajeron los números de expedientes de pacientes a quienes se les integró el diagnóstico anatomopatológico de cáncer testicular en dichos reportes, y se realizó un listado con los mismos.

Se revisó en el área de archivo clínico los expedientes clínicos del listado previamente realizado y mediante los datos registrados en historia clínica de los pacientes, se obtuvieron los antecedentes de importancia (Historia personal de cáncer testicular, Historia familiar, Antecedente de criptorquidia, Infertilidad, Presencia de factores genéticos relacionados a patologías como: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de disgenesia testicular, Presencia ultrasonográfica de microlitiasis testicular, Consumo de Cannabis.)

Se realizó el análisis estadístico para verificar si existía relación lineal entre el consumo de cannabinoides y la aparición de cáncer testicular, así como el tiempo y la cantidad de consumo. Se graficó los valores de las variables de la base de datos.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de cáncer testicular, con reporte histopatológico emitido por el servicio de anatomía patológica del Hospital Juárez de México, entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019, que cuenten con historia clínica completa con interrogatorio directo a toxicomanías independientemente de la edad.

Criterios de exclusión:

Paciente a quien se haya integrado el diagnóstico histopatológico de cáncer testicular en quien no se realizó la orquiectomía radical en el Hospital Juárez de México.

Pacientes con los antecedentes en historia clínica de:

- Historia personal de cáncer testicular.
- Historia familiar.
- Antecedente de criptorquidia.
- Infertilidad.
- Presencia de factores genéticos relacionados a patologías como: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter y síndrome de disgenesia testicular.
- Presencia ultrasonográfica de microlitiasis testicular.

Criterios de eliminación.

Paciente a quien se haya integrado el diagnóstico histopatológico de cáncer testicular con historia clínica incompleta.

Variables.

Unidades y escalas de medición de las variables Dependientes y No Dependientes		
Variable	Unidades	Escala
Edad	años	
Raza	Hispano/caucásico/otra	
Tipo Histológico.	Seminoma / no seminoma	
Antecedente de criptorquidia	presente/ausente	
Presencia de microlitiasis testicular.	presente/ausente	
Alguna vez utilizo marihuana.	presente/ausente	*presente=continuar con la variable en frecuencia de consumo y duración.
Frecuencia de consumo de marihuana	días	Nunca, < 1 por día, diario o >1 por día.
Duración del consumo de marihuana	años	Nunca, <10 años, > 10 años.

7.4. Consideraciones éticas

De acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, este estudio se considera **sin riesgo**. Además, se mantuvo la confidencialidad de la información recabada de cada sujeto participante y no se hará mal uso de ésta, todos los datos serán tratados y protegidos de acuerdo con la normatividad vigente.

Se trató los datos personales a los que se tuvo acceso con motivo de esta investigación, mediante un proceso de disociación de la información con la finalidad de proteger la identidad de los participantes, a fin de no permitir por su estructura, contenido o grado de desagregación la identificación de este.

8. Análisis e interpretación de resultados.

Los datos estadísticos se analizaron mediante el software SPSS versión 24.0 (IBM, Armonk, Nueva York). La distribución de los parámetros se evaluó mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov.

Se estimó de manera válida y precisa mediante pruebas razón de momios (OR) la fuerza de asociación de la relación hipotética del consumo de cannabinoides y la aparición de cáncer testicular en pacientes del Hospital Juárez de México, así como, los intervalos de confianza del 95% y respectiva gráfica de Forest plot.

Se observó la relación entre el tiempo y la cantidad de consumo.

Se utilizaron 3 variables analíticas: Uso marihuana alguna vez, frecuencia de consumo de marihuana por semana y duración (años) de consumo de marihuana. Los participantes del estudio que declararon que nunca habían fumado marihuana sirvieron como categoría de referencia para las variables de consumo de marihuana. El uso alguna vez se definió como un autoinforme de fumar marihuana independientemente de la frecuencia o duración del uso. A continuación, se estratificó a los consumidores habituales por frecuencia y duración del consumo de marihuana. La frecuencia de consumo se clasificó como consumo de marihuana menos de una vez al día o al menos una vez al día (diario ≥ 1 / d). La duración del uso se clasificó como <10 años de uso de marihuana de por vida o 10 años de uso de marihuana de por vida.

9. Resultados

Se encontraron y analizaron 90 expedientes de participantes que cumplieron con los criterios de inclusión solicitados durante el periodo de estudio. El promedio de edad al momento del diagnóstico de patología tumoral testicular fue de 28.6 años (\pm 8.6) con un rango de 13 hasta 52 años. La ocupación más frecuente encontrada fue la de estudiante en el 24.4% de casos (22 sujetos) seguido por “desempleados” en un 22.2% (20 sujetos). Del total de sujetos estudiados 33 sujetos, contaban con el antecedente de paternidad, con un número promedio de hijos de 2 y rango de 1 hasta 5 hijos. La edad promedio del hijo mayor en estos casos fue 7.7 años (D.E. 4.6), tabla 1 y gráfica 1.

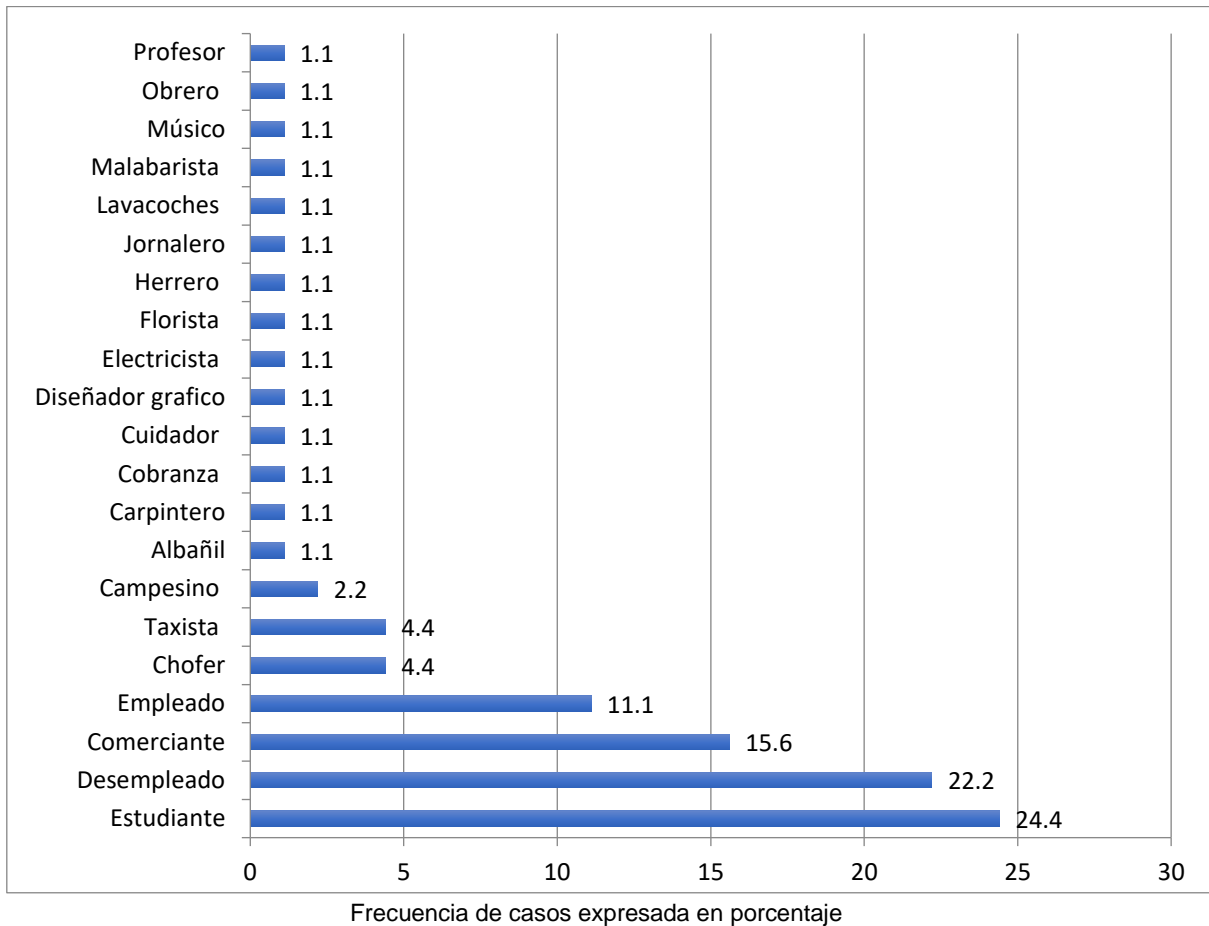
Tabla 1. Datos sociodemográficos de los pacientes positivos a CA testicular en el HJM de 2015 a 2019.

	\bar{x}	σ
Edad	28.6	8.6
Edad del hijo mayor	7.7	4.6
	Mediana	R.I.Q
Número de hijos	2	1 - 5
	n = 90	%
Albañil	1	1.1
Campesino	2	2.2
Carpintero	1	1.1
Chofer	4	4.4
Cobranza	1	1.1
Comerciante	14	15.6
Cuidador	1	1.1
Desempleado	20	22.2
Diseñador grafico	1	1.1
Electricista	1	1.1
Empleado	10	11.1
Estudiante	22	24.4
Florista	1	1.1
Herrero	1	1.1
Jornalero	1	1.1
Lavacoche	1	1.1
Malabarista	1	1.1
Músico	1	1.1
Obrero	1	1.1
Profesor	1	1.1
Taxista	4	4.4

\bar{x} : Media. σ : Desviación estándar. n= Frecuencia. R.I.Q= Rango Intercuartil.

En cuanto al promedio de edad por grupos de ocupación se observaron diferencias significativas con el estadístico Kruskal-Wallis con referencia al grupo de estudiantes en el que el promedio de edad fue de 20.5 años el cual fue estadísticamente diferente del promedio de otros grupos en los que el promedio de edad osciló entre los 30 a 35 años, (p= 0.05) tabla 2.

Gráfica 1. Frecuencia de ocupación en sujetos con antecedente de CA testicular en el HJM de 2015 a 2019.



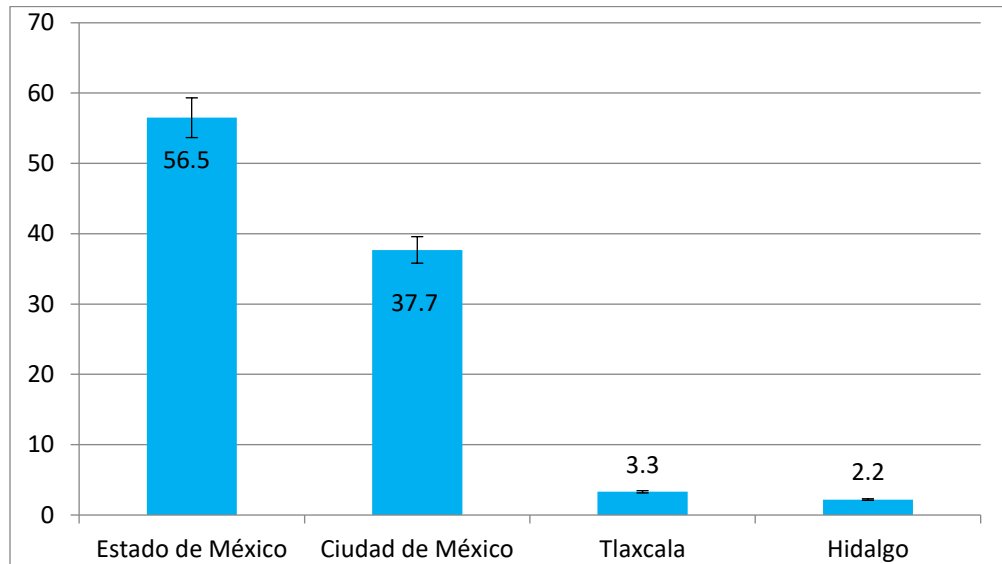
Referente al lugar de residencia de los pacientes; la mayoría pertenecen al estado de México en un 56.5% (51 sujetos), seguido por la Ciudad de México en el 37.7% de casos (34 casos), gráfica 2.

Tabla 2. Promedio de edad por ocupación.

Ocupación	Media	D.E	p
Campesinos	40	11.3	
Chofer	33	9.9	
Comerciante	32	9.3	
Desempleado	29.7	8.4	0.001
Empleado	30.5	5.9	
Estudiante	20.5	4.5	
Taxista	35	10	

p: Valor de p con Kruskal- Wallis.

Gráfica 2. Principales lugares de residencia de pacientes con antecedente de CA testicular en el HJM de 2015 a 2019.

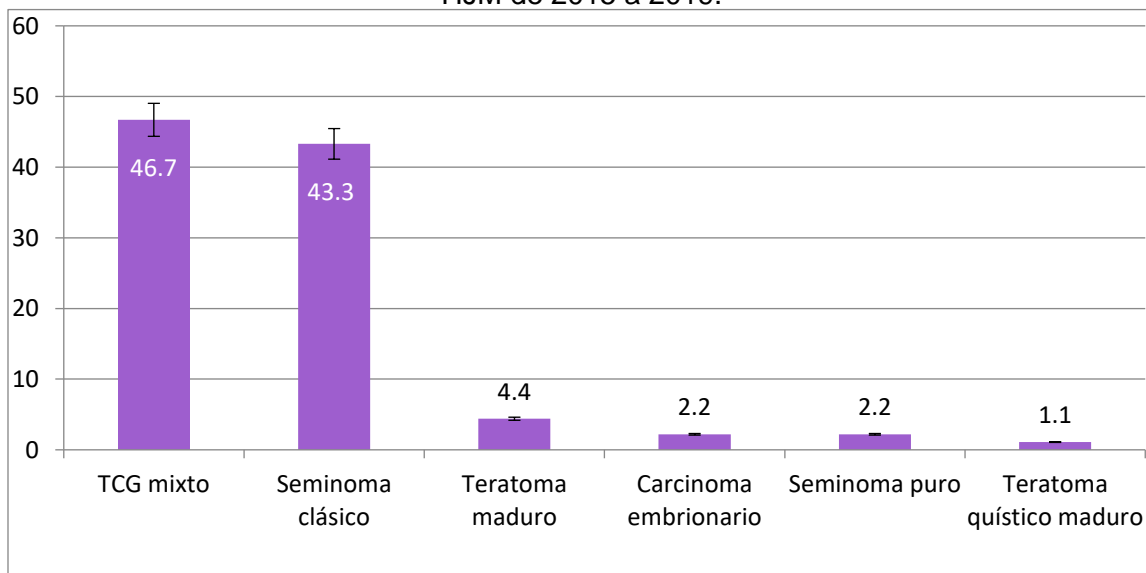


Frecuencia de casos expresada en porcentaje.
Los bigotes en las barras expresan el intervalo de confianza al 95%.

Tipos histopatológicos más frecuentes

El tumor de células Germinales (TCG) fue el más prevalente en esta serie estudiada; seminoma, carcinoma de células embrionarias, tumor del saco vitelino, teratoma y coriocarcinoma. Por subtipos el más frecuente fue el Tumor de Células Germinales mixto (TCGm) hasta en un 45.6% de casos (41 casos), seguida en segundo lugar por el seminoma clásico en 43.3% (39 casos), gráfica 3.

Gráfica 3. Tipos histopatológicos más frecuentes en pacientes con CA testicular en el HJM de 2015 a 2019.



Frecuencia de casos expresada en porcentaje.
Los bigotes en las barras expresan el intervalo de confianza al 95%.

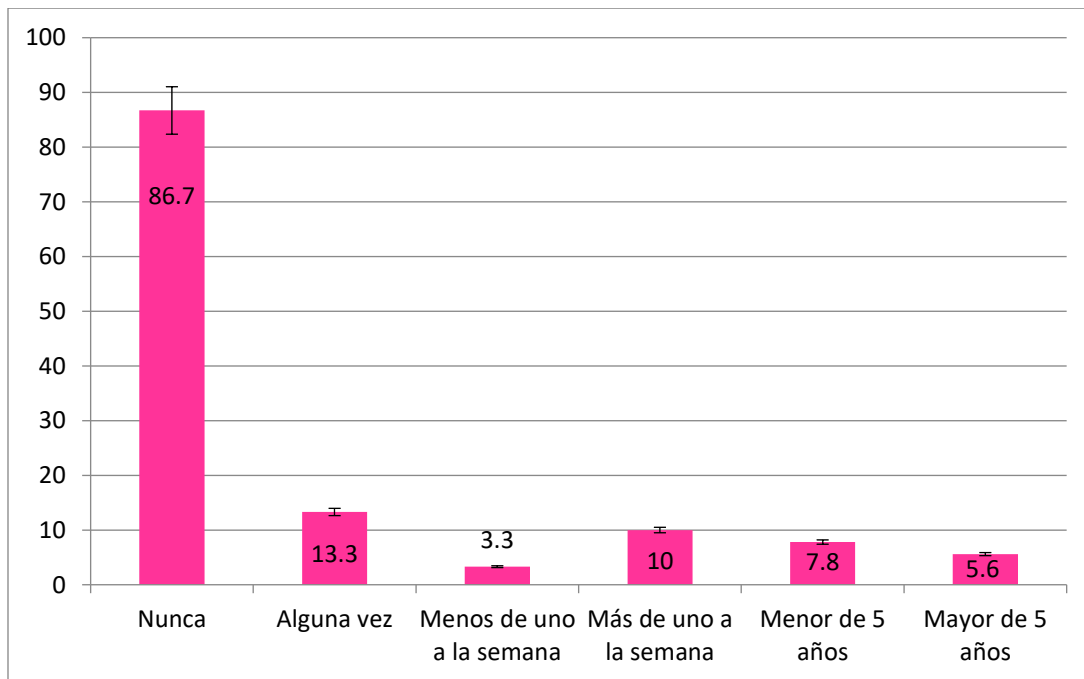
Consumo de cannabinoides y otras drogas

En la población estudiada, el 13.3% de casos habían reportado el antecedente en el consumo de cannabinoides (12 sujetos), la frecuencia en el consumo en estos casos fue de menos de un cigarrillo a la semana en el 3.3% (3 sujetos) y 10% consumían más de una ocasión a la semana (9 sujetos), gráfica 4. La duración en años en el consumo fue menor a 5 años en el 7.8% (7 sujetos) y en 5.6% el consumo fue mayor a 5 años (5 sujetos).

Referente al tabaquismo; el 47.8% de los encuestados fumaron alguna vez (43 sujetos) y el 52.2% nunca fumaron (47 sujetos). De la población fumadora el 45.5% consumían menos de 20 cigarrillos al día (41 sujetos) y el 3.3% fumaba más de 20 cigarrillos al día (3 sujetos). El 33.3% (30 sujetos) fumaron menos de 5 años y el 15.6% lo hicieron durante más de 5 años (14 sujetos), gráfica 5.

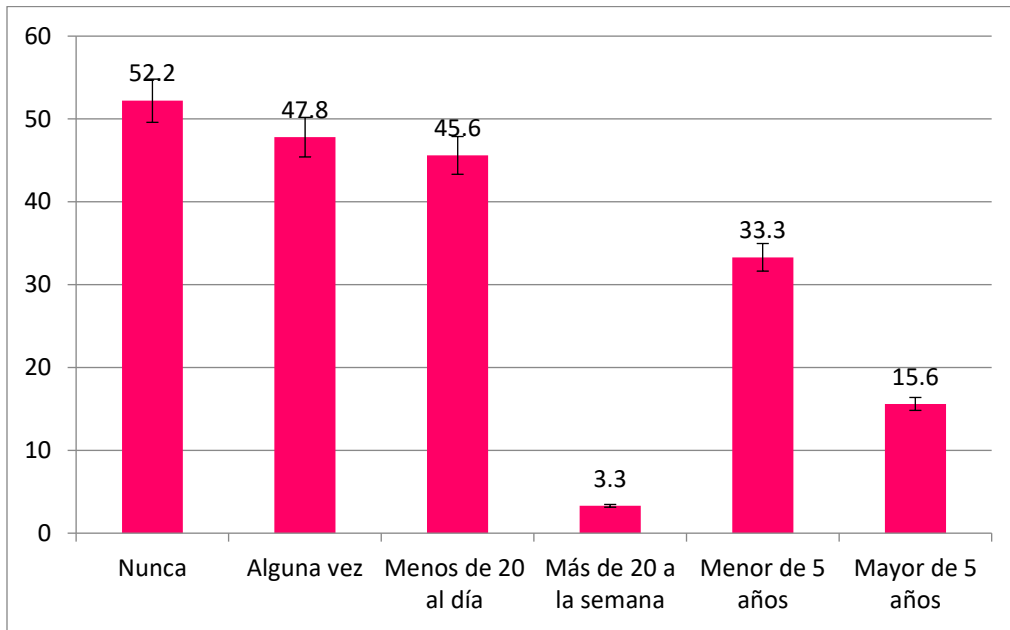
En cuanto al consumo de alcohol; el 14.4% refirieron no haber bebido nunca (13 sujetos, mientras que el 85.6% (77 sujetos) refirieron haber bebido al menos alguna vez (77 sujetos). En los bebedores la frecuencia en el consumo fue de menos de una bebida alcohólica a la semana en el 78.9% (71 sujetos), más de una bebida a la semana en 6.7% (6 sujetos), gráfica 6.

Gráfica 4. Frecuencia en el consumo de cannabinoides en pacientes con CA testicular en el HJM de 2015 a 2019.



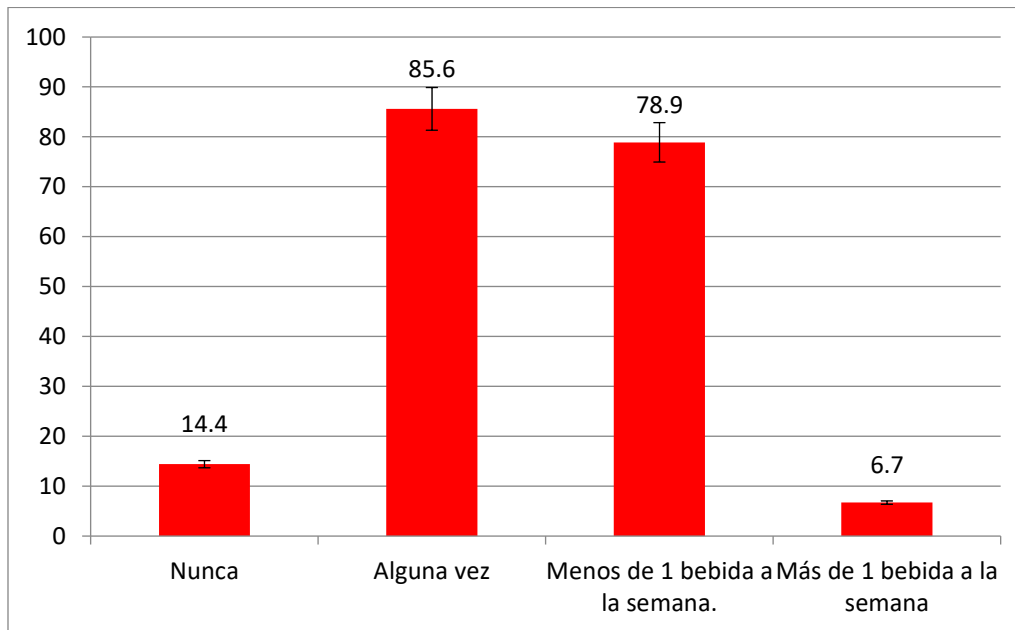
Frecuencia de casos expresada en porcentaje.
Los bigotes en las barras expresan el intervalo de confianza al 95%.

Gráfica 5. Frecuencia en el consumo de tabaco en pacientes con CA testicular en el HJM de 2015 a 2019.



Frecuencia de casos en porcentaje.
Los bigotes en las barras expresan el intervalo de confianza al 95%.

Gráfica 6. Frecuencia en el consumo de alcohol en pacientes con CA testicular en el HJM de 2015 a 2019.

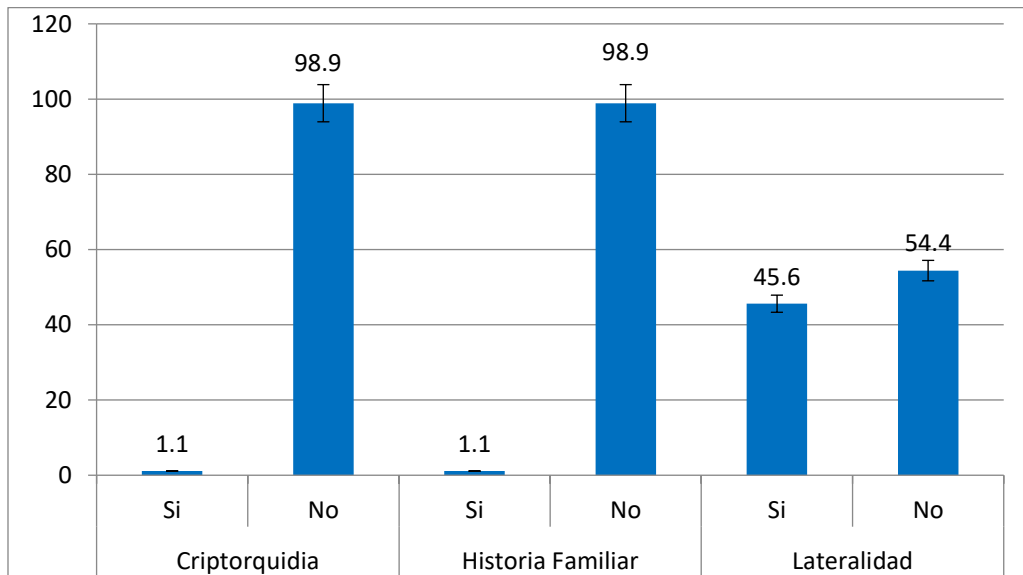


Frecuencia de casos en porcentaje.
Los bigotes en las barras expresan el intervalo de confianza al 95%..

Antecedentes patológicos y características tumorales.

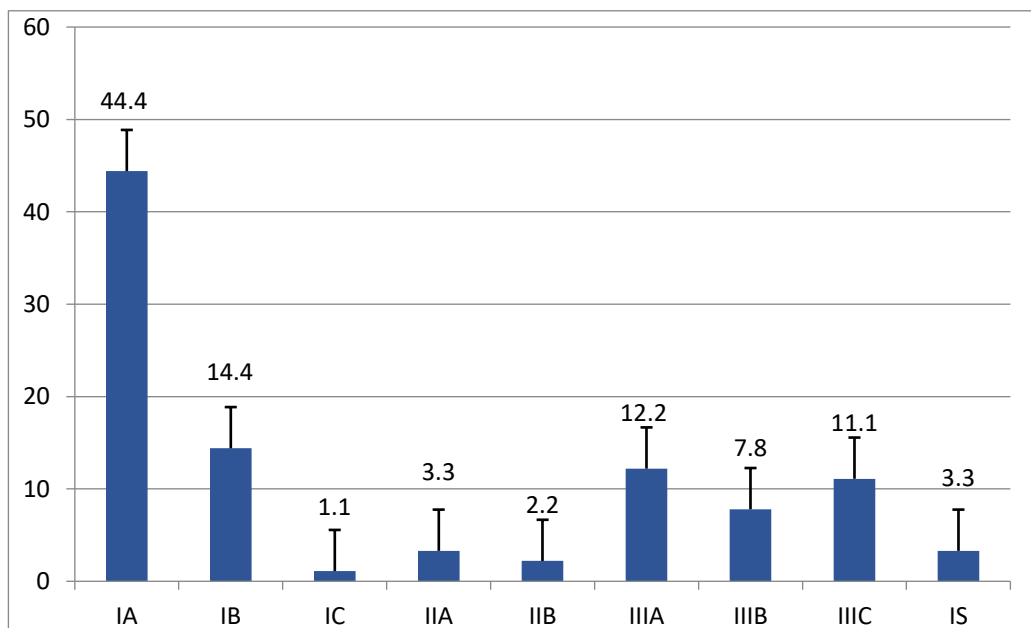
La frecuencia de otros antecedentes patológicos puede observarse en la gráfica 7. Solo se presentó un caso con antecedente de criptorquidia, un caso con antecedente familiar de CA testicular y 41 sujetos presentaron evidencia de lateralidad, grafica 7. El periodo de latencia promedio fue de 31.5 meses (± 28.0) y rango de 2 a 144 meses. El volumen promedio del tumor fue de 6.6 cm^3 (± 3.0) rango de 1 hasta 17 cm^3 . La etapa más frecuente de atención fue la IA en el 44.4% de casos (40 sujetos), la frecuencia de casos por etapificación se puede observar en la gráfica 8.

Gráfica 7. Frecuencia de antecedentes patológicos en pacientes con CA testicular en HJM



Porcentaje de casos. Los bigotes en las barras expresan el intervalo de confianza al 95%

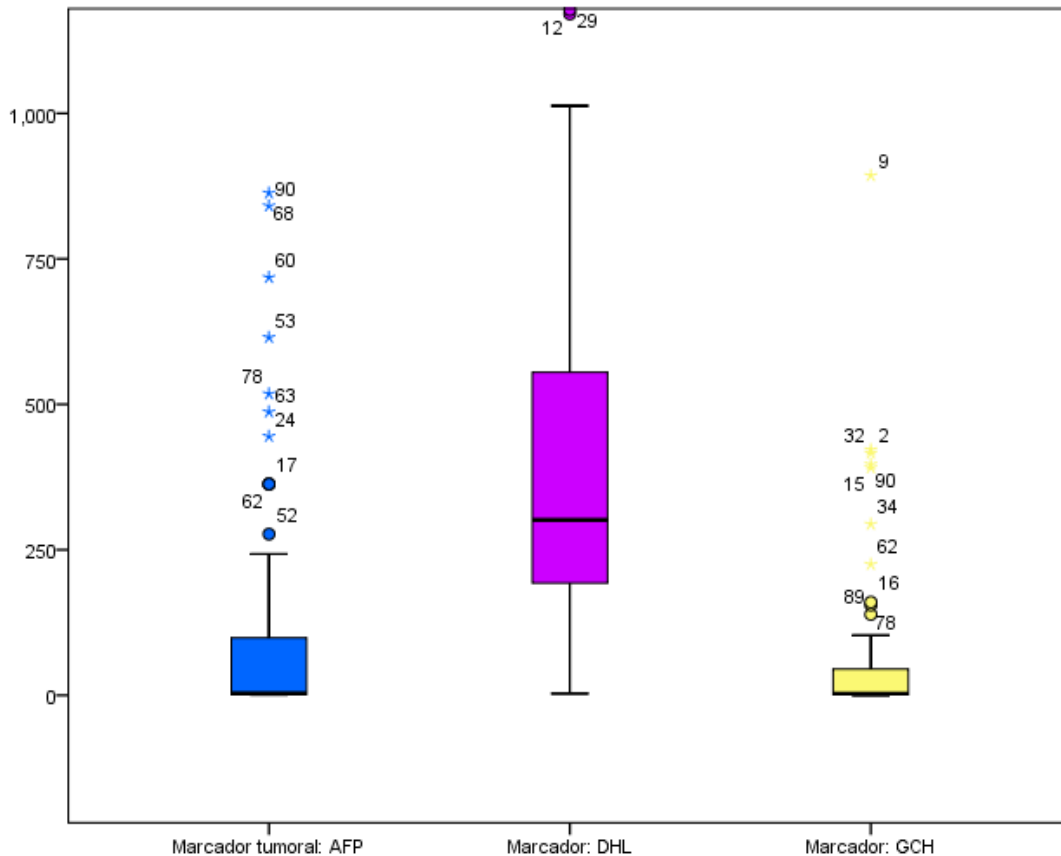
Gráfica 8. Etapas tumorales más frecuentes de atención por CA testicular en el HJM



Marcadores tumorales

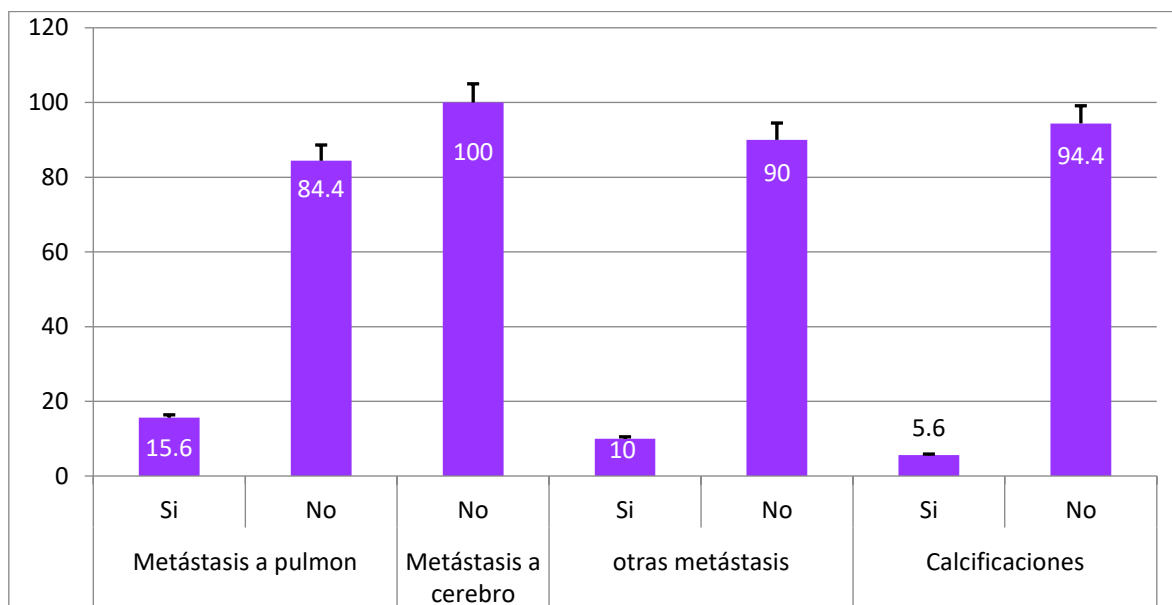
La concentración media de AFP fue de 1658 ng/dL (± 6680) R.I.Q. de 0.5 a 45288 ng/dL. La concentración de media de DHL fue de 565 UI/L (± 866) R.I.Q. de 2.8 a 7100.0 UI/L. La media en el marcador GCH fue de 1082 mUI/mL (± 5951) R.I.Q. de 0 a 51498 mUI/mL, gráfica 9.

Gráfica 9. Grafica box plot que muestra la concentración media de principales marcadores tumorales en la población encuestada.



El 15% de los pacientes presentaron evidencia de metástasis a pulmón, 0% a cerebro y 10% a otros órganos. 5.6% ya presentaban evidencias de calcificaciones en testículo al momento del estudio.

Gráfica 10. Porcentaje de metástasis por CA testicular primario en población usuaria en el HJM



Análisis bivariado

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características estudiadas del tumor como lateralidad, calcificaciones y metástasis por grupos de usuarios y no usuarios de cannabinoides, tabla 3.

Tabla 3. Análisis bivariado entre usuarios y no usuarios de cannabinoides y características tumorales.

	Consumo de marihuana si/no		p*	OR	IC95%
	Nunca n=78 (5)	Alguna vez n= 12 (%)			
Lateralidad					
Si	33 (42.3%)	8 (66.7%)	0.132	0.367	0.10 – 1.32
No	45 (57.7%)	4 (33.3%)			
Metástasis a pulmón					
Si	13 (16.7%)	1 (8.3%)	0.458	2.20	0.26 – 18.5
No	65 (83.3%)	11 (91.7%)			
Metástasis a cerebro					
No	78 (100%)	12 (100%)	--	--	--
Otras metástasis					
Si	7 (9.0%)	2 (16.7%)	0.343	0.49	0.09 – 2.71
No	71 (91.0%)	10 (83.3%)			
Calcificaciones					
Si	5 (6.4%)	0 (0%)	0.814	1.1	1.06 – 1.26
No	73 (93.6%)	12 (100%)			

*= Valor de p con χ^2 . OR: Odds ratio. IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

No se observaron diferencias estadísticas significativas por etapa entre grupos de consumo y no consumo de cannabinoides ($\chi^2= 7.06$, $p= 0.529$).

Tabla 4. Análisis bivariado entre frecuencia de Etapificación en CA testicular y uso o no de cannabinoides.

Tabla cruzada					
		Consumo de marihuana si/no			Total
		Nunca	Alguna vez		
Etapa	IA	Recuento	36	4	40
		%	46.2%	33.3%	44.4%
	IB	Recuento	10	3	13
		%	12.8%	25.0%	14.4%
	IC	Recuento	1	0	1
		%	1.3%	0.0%	1.1%
	IIA	Recuento	2	1	3
		%	2.6%	8.3%	3.3%
	IIB	Recuento	2	0	2
		%	2.6%	0.0%	2.2%
	IIIA	Recuento	10	1	11
		%	12.8%	8.3%	12.2%
	IIIB	Recuento	7	0	7
		%	9.0%	0.0%	7.8%
	IIIC	Recuento	7	3	10
		%	9.0%	25.0%	11.1%
IS	Recuento	3	0	3	
	%	3.8%	0.0%	3.3%	
Total		Recuento	78	12	90
		% Total.	100.0%	100.0%	100.0%

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los usuarios de cannabinoides en los marcadores tumorales estudiados (AFP, DHL y GCH) en los que se observa mayor concentración de la DHL en los usuarios comparado con los no usuarios. Sin embargo se observó mayor nivel en cuanto a la GCH y AFP en los no usuarios, datos detallados en la tabla 5.

Tabla 5. Diferencia de medias entre usuarios y no usuarios de cannabinoides y marcadores tumorales, edad y latencia del tumor.

Variable	Consumo de cannabinoides				p*
	Nunca		Alguna vez		
	\bar{x} (D.E)	R.I.Q	\bar{x} (D.E)	R.I.Q	
Edad	35 (7.6)	22 - 52	38 (14)	24 - 52	0.704
Latencia	40 (36.4)	2 - 144	44 (30)	12 - 72	0.802
Volumen	6.4 (3.4)	2 - 17	10 (4.4)	5 - 14	0.207
AFP	116 (295.9)	0.8 - 1358	25.8 (39.1)	1.45 - 71	0.083
DHL	341 (277)	148 - 1512	2568 (3925)	221 - 7100	0.006
GCH	261 (842)	0 - 4300	26.3 (22)	4 - 48	0.044
Número de hijos	2 (1)	1 - 5	2 (1)	1 - 3	0.805

*= Valor de p con t de Student. \bar{x} = Media. D.E. Desviación estándar.

No se observaron diferencias significativas en la edad, latencia volumen o número de hijos entre usuarios y no usuarios de cannabinoides, imagen 1A-D y 2A-C.

Imagen 1A- D. Box plot de usuarios y no usuarios de cannabinoides y principales variables de estudio.

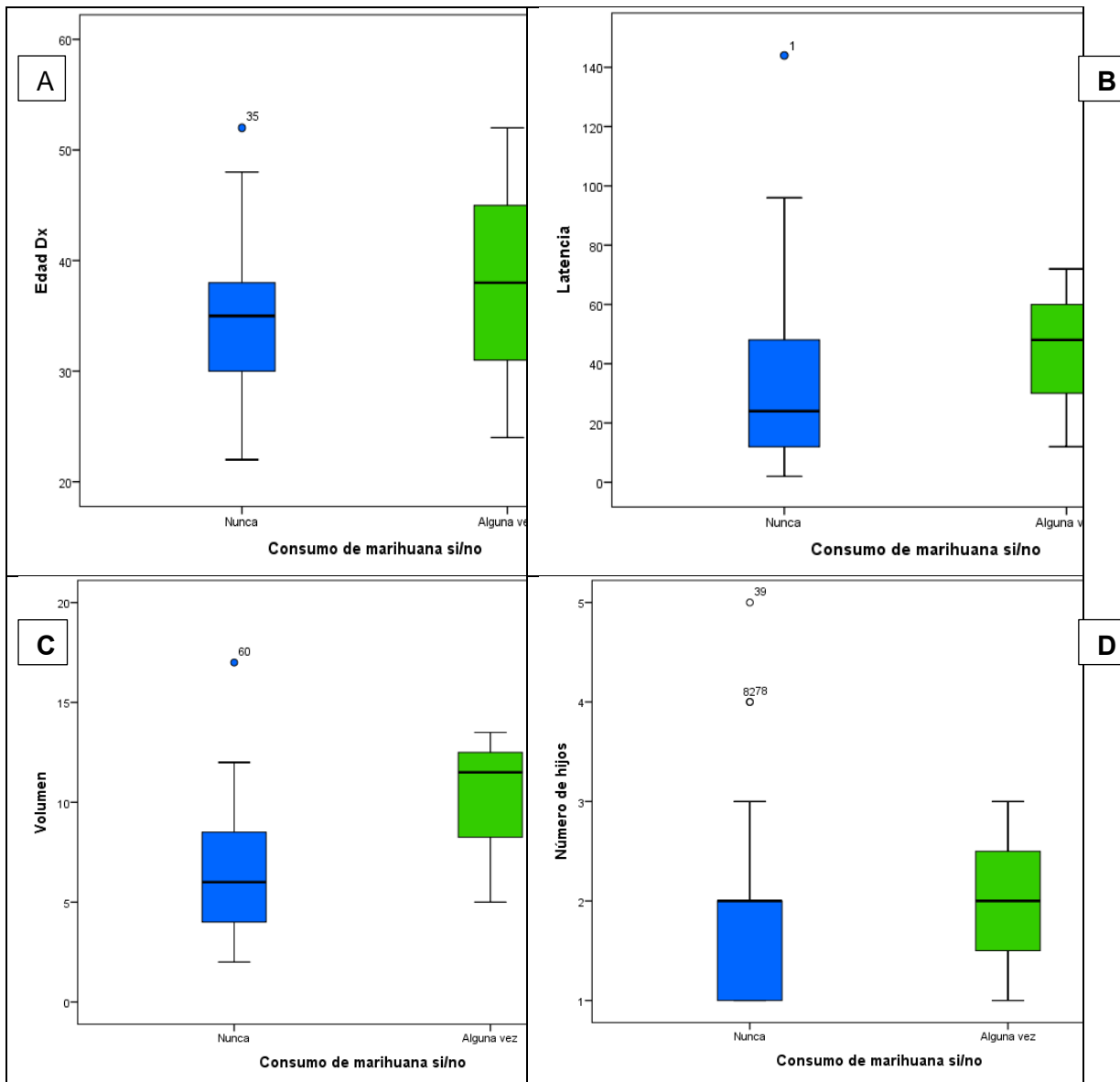
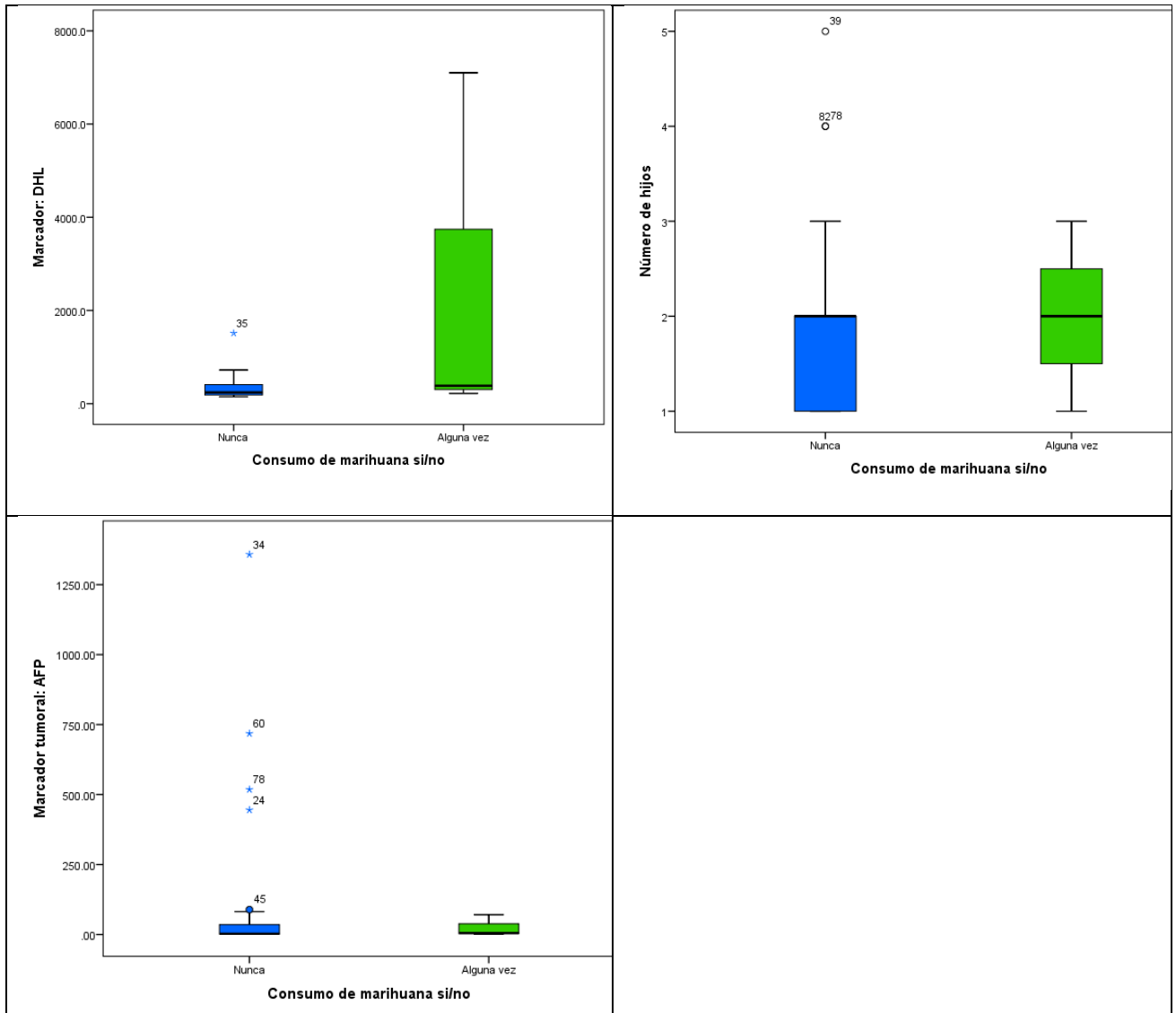


Imagen 2 A-C. Box plot de usuarios y no usuarios de cannabinoides y principales variables de estudio.



10. Discusión

Durante el periodo de estudio se encontraron 90 expedientes de pacientes con antecedentes de cáncer testicular, las características generales de estos pacientes son similares a lo reportado en otras series de casos con patología tumoral testicular. Los tipos histopatológicos más frecuentes fue la variedad de tumor de células Germinales (TCG) y de esta línea; el seminoma, carcinoma de células embrionarias, tumor del saco vitelino, teratoma y coriocarcinoma fueron los más frecuentes. Por subtipos el más frecuente fue el Tumor de Células Germinales mixto (TCGm) hasta en un 45.6% de casos (41 casos), seguido en segundo lugar por el seminoma clásico en 43.3% (39 casos). Lo anterior en congruencia con lo reportado en otras series. La asociación con el consumo de cannabinoides en los pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tamaño de tumor, latencia, metástasis o características sociodemográficas de los pacientes estudiados. Se observó cierta tendencia estadística en cuanto a la presencia de calcificaciones la cual si se observó como un factor de riesgo el consumo de marihuana para presentar calcificaciones en la progresión del tumor. Dichas observaciones no son concluyentes, la fuerza de la evidencia mostrada en este estudio sugiere realizar más investigación al respecto para mayor certeza en las observaciones.

Dadas las reformas actuales de la política de drogas para despenalizar o legalizar el cannabis en numerosos países de todo el mundo, se han realizado diversos estudios para analizar la asociación o tendencia en el desarrollo de CA testicular. Callaghan y cols,⁽³⁸⁾ estudiaron la relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo del cáncer testicular. Su estudio incluyó una muestra basada en la población (n = 49,343) de jóvenes hombres de 18 a 21 años que se sometieron a evaluación de reclutamiento para el servicio militar sueco en 1969-1970. El proceso de reclutamiento incluyó un cuestionario no anónimo para obtener información sobre el uso de drogas. La información sobre el servicio militar obligatorio se vinculó con los datos del registro sanitario y administrativo sueco. Los cánceres de testículo diagnosticados entre 1970 y 2011 se identificaron mediante los códigos de cáncer de testículo de la Clasificación Internacional de Enfermedades-7/8/9/10 en el Registro Nacional de Pacientes de Suecia, el Registro de Cáncer o el Registro de Causa de Muerte. Se utilizó un modelo de regresión de Cox para estimar los peligros asociados con el consumo de cannabis y el tiempo hasta el diagnóstico de cáncer testicular. Como resultados no se encontró evidencia de una relación significativa entre el consumo de cannabis "alguna vez" de por vida y el desarrollo posterior de cáncer testicular [n = 45,250; 119 casos de cáncer de testículo; HR ajustada (HRa), 1.42; Intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,83-2,45]. El consumo "intenso" de cannabis (definido como el consumo de más de 50 veces en la vida, medido en el momento del reclutamiento) se asoció con la incidencia de cáncer de testículo (n = 45,250; 119 casos de cáncer de testículo; aHR 2.57; IC del 95%, 1.02-6.50) Ellos concluyeron que su estudio proporciona evidencia adicional a la literatura previa limitada que sugiere que el consumo de cannabis puede contribuir al desarrollo del cáncer de testículo. Y mencionan como impacto del estudio que "Los cambios emergentes en la política de drogas de cannabis deben considerar el papel potencial del consumo de cannabis en el desarrollo del cáncer de testículo". Estos hallazgos son

comparables a los nuestros en el sentido de que en nuestra serie no encontramos evidencia suficiente para asociar la frecuencia en el desarrollo de cáncer testicular, sin embargo dentro de las limitaciones de nuestro estudio no tuvimos un grupo libre de cáncer para establecer mejores asociaciones.

Por su parte Ghasemiesfe M. y cols,⁽³⁹⁾ evaluaron la asociación del consumo de marihuana con el desarrollo del cáncer. Dicha investigación realizó una búsqueda en PubMed, Embase, PsycINFO, MEDLINE y la Biblioteca Cochrane el 11 de junio de 2018, y se actualizó el 30 de abril de 2019. Una revisión sistemática y metanálisis de estudios publicados desde el 1 de enero de 1973, al 30 de abril de 2019 y se realizaron referencias de los estudios incluidos, con datos analizados desde el 2 de enero hasta el 4 de octubre de 2019. La selección de estudios se realizó con estudios en inglés que involucran a consumidores adultos de marihuana y que informan sobre el desarrollo del cáncer. Entre sus principales resultados y medidas encontraron tasas de cáncer en los consumidores de marihuana, con el uso “alguna vez” definido como al menos 1 porro de exposición al año (equivalente a 1 porro por día durante 1 año), en comparación con los no consumidores. Se realizó un metanálisis si había al menos 2 estudios del mismo diseño que abordaban el mismo cáncer sin alto riesgo de sesgo cuando la heterogeneidad era de baja a moderada para los siguientes 4 cánceres: carcinoma de células escamosas de pulmón, cabeza y cuello, carcinoma oral de células escamosas y tumor testicular de células germinativas (TGCT), con comparaciones expresadas como odds ratios (OR) con IC del 95%. Ellos en su revisión incluyeron veinticinco estudios en inglés (19 de casos y controles, 5 de cohortes y 1 de corte transversal); pocos estudios (n = 2) tuvieron bajo riesgo de sesgo. En el análisis conjunto de estudios de casos y controles, el uso de marihuana no se asoció con el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello ni con el cáncer oral. En el análisis agrupado de 3 estudios de casos y controles, más de 10 años de consumo de marihuana (años conjuntos no informados) se asoció con TGCT (OR, 1.36; IC del 95%, 1.03-1.81; p = 0.03) y TGCT no seminoma (OR, 1.85; IC del 95%, 1.10-3.11; p = 0.04). Las evaluaciones de uso “alguna vez” generalmente no encontraron asociación con cánceres, pero los niveles de exposición fueron bajos y mal definidos. Los hallazgos para el cáncer de pulmón fueron mixtos, confundidos por unos pocos fumadores de marihuana solamente, una evaluación deficiente de la exposición y un ajuste inadecuado; no se realizó un metanálisis para varios resultados. Ellos concluyen en su estudio la evidencia de baja concentración sugiere que fumar marihuana está asociado con el desarrollo de TGCT; su asociación con otros cánceres y las consecuencias de niveles más altos de uso no están claras. Los estudios a largo plazo en fumadores de solo marihuana mejorarían la comprensión de la asociación de la marihuana con los cánceres de pulmón, oral y otros. En nuestro estudio no se estableció de forma tan adecuada el nivel de consumo u exposición a cannabinoides, ya que se contó con los datos en los expedientes sin profundizar en la frecuencia y cantidad de consumo solo se refería en notas médicas el consumo de “alguna vez”. Sin embargo, la evidencia hallada fue pobre para afirmar las conclusiones de Ghasemiesfe M. y cols. Se requerirán estudios longitudinales y con mejor control de la maniobra de exposición.

Otros estudios epidemiológicos recientes identificaron asociaciones creíbles entre fumar marihuana y el riesgo de tumores de células germinativas testiculares no seminomatosos^(40, 41) (TGCT), pero no distinguieron la exposición a compuestos cannabinoides de la exposición a otros componentes del humo^(42,43). Los datos resumidos coinciden con informes anteriores de una asociación específica del consumo de marihuana con no seminomas, razón de probabilidades resumida [sOR] = 1.71 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.12-2.60), e identifican una asociación positiva, sOR = 1.18 (IC del 95% 1.05-1.33), entre el tabaquismo y todos los TGCT. De manera similar en nuestro estudio el consumo de tabaco fue frecuente entre los consumidores de “alguna vez” de cannabinoides, por lo que es una variable confusora difícil de aislar o eliminar de los análisis posteriores, de manera que en nuestra serie no se pudo diferenciar entre el uso de tabaco y uso de cannabinoides para asociarse al desarrollo de cáncer testicular. De 12 pacientes consumidores alguna vez en su vida marihuana, 11 eran fumadores crónicos con más de 5 años de tabaquismo y consumo mayor de 20 cigarrillos al día, por lo que el consumo de ambas drogas fue demasiado estrecho. La exposición al humo del tabaco es una causa prevenible bien descrita de muchos cánceres; la asociación del consumo de marihuana con el desarrollo de cáncer no está clara.

Reece AS y cols.⁴⁴ Establecen cierta asociación en el incremento de cáncer testicular y etnias. Ellos mencionan en su estudio que las diferencias étnicas en las tasas de cáncer testicular (TCT) son reconocidas internacionalmente. El cannabis es un factor de riesgo conocido para el cáncer de testículo (CT) en múltiples estudios con efectos de dosis-respuesta demostrados, sin embargo, no se ha caracterizado la interacción entre los efectos mutagénicos ancestrales y ambientales. Examinan los efectos de esta presunta interacción gen-ambiente en los estados de EE. UU. En su investigación. Los datos de ingresos y etnias familiares medianos (caucásico-americano, afroamericano, hispano-americano, asiático-americano, indio americano-nativo de Alaska-nativo americano, nativo-hawaiano-isleño del Pacífico-estadounidense) fueron de la Oficina del Censo de EE. UU. Entre 1975 y 2017 la tasa de cáncer testicular (TCT) aumentó un 41% en los afroamericanos y el 78.1% en los estadounidenses de raza blanca; El TCT entre 2003 y 2017 aumentó un 36.1% en los hispanoamericanos y un 102.9% en los asiáticos-isleños del Pacífico-estadounidenses. El tiempo de diagrama de dispersión y los diagramas de caja basados en la etnia para el consumo de cannabis y el TCT se reflejan estrechamente entre sí. En una regresión robusta interactiva ponderada por probabilidad inversa que incluye drogas, ingresos y origen étnico, la exposición étnica al THC fue el factor más significativo y fue independientemente significativo (estimación $\beta = 4,72$ (2,04; 7,41), $P = 0,0018$). En un modelo similar, el THC y el cannabigerol también fueron significativos (ambos estimados $\beta = 13,87$ (6,33, 21,41), $P = 0,0017$). En los modelos instrumentales aditivos, la interacción de la exposición étnica al THC con las etnias asiático-americano, hispanoamericano y nativo-hawaiano-isleño del Pacífico-americano fue significativa (estimación $\beta = - 0,63$ (- 0,74, - 0,52), $P = 3,6 \times 10^{-29}$, estimación $\beta = - 0,25$ (- 0,32, - 0,18), $P = 4,2 \times 10^{-13}$, estimación $\beta = - 0,19$ (- 0,25, - 0,13), $P = 3,4 \times 10^{-9}$). Después de la imputación múltiple, la exposición étnica al THC se volvió más significativa (estimación $\beta = 0,68$ (0,62, 0,74), $P = 1,80 \times 10^{-92}$). 25/33 e-Values > 1.25 que van hasta 1.07×10^5 . La liberalización de las leyes del cannabis se vinculó con TCT

más altos en caucásicos-estadounidenses (estimación $\beta = 0.09$ (0.06, 0.12), $P = 6.5 \times 10^{-10}$) y africanos -Americanos (estimación $\beta = 0.22$ (0.12, 0.32), $P = 4.4 \times 10^{-5}$) y cuando se dicotomizan a ilegales versus otros ($t = 6.195$, $P = 1.18 \times 10^{-9}$ y $t = 4.50$, $P = 3.33 \times 10^{-5}$).⁽⁴⁴⁾

Como conclusión Reece AS y cols establecen que se ha demostrado que el cannabis es un factor de riesgo de CT para todas las etnias, incluidas las ascendencias caucásicas-americanas y afroamericanas, aunque a tasas diferentes. Para ambos ancestros, la legalización del cannabis elevó el TCT. Se demuestran las relaciones dosis-respuesta y causales.

Por otra parte, el tumor de células germinales de testículo (TGCT) es el tumor sólido más curable y el cáncer más común entre los hombres de 18 a 39 años. Si bien la quimioterapia basada en cisplatino ha prolongado significativamente la supervivencia de los pacientes con TGCT, se asocia con una alta tasa de eventos tromboembólicos (ETE). Shields LBE y cols,⁽⁴⁵⁾ estudiaron una serie de casos de pacientes que fueron diagnosticados con TGCT y recibieron quimioterapia a base de platino, con especial atención a aquellos pacientes que sufrieron un ETE. Analizaron de forma retrospectiva los registros médicos y estudios de imagen de 68 individuos consecutivos que fueron diagnosticados con TGCT y recibieron quimioterapia a base de platino en nuestra Institución en una comunidad metropolitana entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2019. Un total de 19 (28%) pacientes experimentaron una ETE después de la orquiectomía que ocurrió durante la quimioterapia en 13 (68%) de estos pacientes. Los pacientes con un estadio patológico más alto (estadio III) tenían significativamente ($P = 0,023$) más probabilidades de experimentar un TEE en comparación con los pacientes que tenían un estadio más bajo. Además, los pacientes que fueron tratados con 3 ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino y 1 ciclo de etopósido y cisplatino o 4 ciclos de etopósido y cisplatino tuvieron significativamente 5 ($P = 0,02$) veces más probabilidades de experimentar una ETE en comparación con los pacientes que fueron tratados con solo 3 ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino. Debido a numerosos factores que predisponen a una ETE como gran enfermedad retroperitoneal, mayor estadio clínico, mayor número de ciclos de quimioterapia, catéter venoso central, tabaquismo y posible consumo de cannabis, los pacientes ambulatorios de alto riesgo con TGCT tratados con cisplatino. La quimioterapia de base puede beneficiarse de la anticoagulación profiláctica.⁽⁴⁶⁾ En nuestra serie de casos fue el tumor más frecuente reportado en los resultados patológicos y la mayor parte fue detectado a tiempo de manera que las tasas de metástasis fueron bajas y con afección principal a pulmón en 14 de 90 casos. Una de las debilidades del estudio fue no hacer un seguimiento del tratamiento específico para metástasis en dichos casos, sin embargo las frecuencias fueron bajas como para poder correr análisis estadísticos suficientes para establecer cierta correlación.

El sistema endocannabinoide afecta los sistemas urológico y reproductivo. Los productos e inhibidores de cannabis que se dirigen a las vías endocannabinoides se están estudiando para su uso potencial como tratamientos para los síntomas del tracto urinario inferior y otros síntomas urológicos. El consumo de cannabis afecta negativamente a la espermatogénesis y los parámetros del semen y puede ser un factor de riesgo para los tumores de células

germinales testiculares; sin embargo, puede ser útil como tratamiento potencial para los síntomas urológicos. Los productos de cannabidiol son populares en el mercado de consumidores, pero todavía hay una escasez de datos científicos sobre su posible uso medicinal.⁴⁷

11. Conclusiones

Los datos encontrados en este estudio no demuestran evidencia suficiente para argumentar asociación de cáncer testicular y el uso de cannabinoides en pacientes del hospital Juárez de México en el periodo 2015-2019. Existen otras variables confusoras como el tabaquismo, el alcohol y otros fármacos, que es difícil de eliminar de los sujetos en estudios de tipo retrospectivo. Diversos estudios han sugerido cierta relación entre el desarrollo de cáncer testicular sin demostrar asociación completa. En nuestra serie de casos la frecuencia y características del cáncer testicular es similar a lo reportado en otras series nacionales e internacionales; características histopatológicas, frecuencia, complicaciones y metástasis.

Es necesario realizar mayor investigación y con diseños de estudio prospectivos y con un grupo de expuestos y un grupo control así como control de las variables confusoras como el tabaquismo a fin de establecer la mayor asociación posible.

12. Bibliografía

1. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Testicular Cancer. Version 2.2016. In: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN 2016 Feb from NCCN website.
2. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer--discoveries and updates. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):2005-16
3. Bahrami A, Ro JY, Ayala AG. An overview of testicular germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Aug;131(8):1267-80
4. Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med*. 23 de febrero de 2009;169(4):351-6.
5. Béranger R, Le Cornet C, Schüz J, Fervers B. Occupational and environmental exposures associated with testicular germ cell tumours: systematic review of prenatal and life-long exposures. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e77130.
6. Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 11 de noviembre de 2015;15:897.
7. Tan IB, Ang KK, Ching BC, Mohan C, Toh CK, Tan MH. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. *Cancer*. 1 de octubre de 2010;116(19):4520-32.
8. Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS ONE*. 2009;4(5):e5591.
9. Sedano-Basilio JE, Mayorga-Gómez E, Garza-Sainz G, Cornejo-Dávila V, Uberetagoyna-Tello de Meneses I, Palmeros-Rodríguez AM, et al. Epidemiología de los tumores genitourinarios en una década. *Revista Mexicana de Urología*. 1 de mayo de 2016;76(3):131-40.
10. A. Herrera-Torres, F.M. García-Rodríguez, R. Gil-García, *et al*. Frecuencia de cáncer en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Implicaciones para el desarrollo de métodos de detección oportuna *Cir Cir*, 82 (2014), pp. 28-37
11. M.A. Jiménez-Ríos, M.E. Solares-Sánchez, P.F. Martínez-Cervera, *et al*. Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la Zona Centro de México *Rev Mex Urol*, 71 (Supl 3) (2011), pp. 3-6.
12. A.R. Aragón-Tovar, M.A. Jiménez-Ríos, F. Reyes-Verástegui, *etal*. Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la Zona Norte–Noreste de México *Rev Mex Urol*, 71 (Supl 3) (2011), pp. 7-10

13. J.A. Farías-Munguía, M.A. Jiménez-Ríos, A.E. García-Martínez, *et al.* Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la Zona Occidente–Bajío de México Rev Mex Urol, 71 (Supl 3) (2011), pp. 11-14.
14. A. DeSilva-Gutiérrez, M.A. Jiménez-Ríos, J.A. Villar-Pinto, *et al.* Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la Zona Sur–Oriente de México Rev Mex Urol, 71 (Supl 3) (2011), pp. 15-18
15. J.A. Flores-Espinoza, M.A. Jiménez-Ríos, J.L. Espino-Villalobos, *et al.* Panorama epidemiológico del cáncer genitourinario en la Zona Noroeste–Golfo de Cortes de México Rev Mex Urol, 71 (Supl 3) (2011), pp. 19-22
16. Hutson, J. M., Balic, A., Nation, T., & Southwell, B. (2010). Cryptorchidism. *Seminars in pediatric surgery*, 19(3), 215–224. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.04.001>
17. López-Chiñas A *et al.* (2009). Fertilidad y cáncer testicular: relación entre la estirpe histológica y el seminograma. *Revista de la sociedad mexicana de urología*, 69(1): 13-16.
18. Vasudev, N. S., Joffe, J. K., Cooke, C., Richards, F., & Jones, W. G. (2004). Delay in the diagnosis of testicular tumours - changes over the past 18 years. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 54(505), 595–597.
19. Daling, J. R., Doody, D. R., Sun, X., Trabert, B. L., Weiss, N. S., Chen, C., ... & Schwartz, S. M. (2009). Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer*, 115(6), 1215-1223.
20. Huang, Y. H. J., Zhang, Z. F., Tashkin, D. P., Feng, B., Straif, K., & Hashibe, M. (2015). An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 24(1), 15-31.
21. Gandhi, S., Vasisth, G., & Kapoor, A. (2017). Systematic review of the potential role of cannabinoids as antiproliferative agents for urological cancers. *Canadian Urological Association Journal*, 11(3-4), E138.
22. Song, A., Myung, N. K., Bogumil, D., Ihenacho, U., Burg, M. L., & Cortessis, V. K. (2020, July). Incident testicular cancer in relation to using marijuana and smoking tobacco: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 38, No. 7, pp. 642-e1). Elsevier.
23. Callaghan, R. C., Allebeck, P., Akre, O., McGlynn, K. A., & Sidorchuk, A. (2017). Cannabis use and incidence of testicular cancer: a 42-year follow-up of Swedish men between 1970 and 2011. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 26(11), 1644-1652.

24. Pujazon-Zazik, M., & Park, M. J. (2009). Marijuana: use among young males and health outcomes. *American journal of men's health*, 3(3), 265-274.
25. Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., & Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(3), 309.
26. Shanmugalingam, T., Soutati, A., Chowdhury, S., Rudman, S., & Van Hemelrijck, M. (2013). Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clinical epidemiology*, 5, 417.
27. Altunkurek, S. Z. (2020). Testicular Cancer and the Importance of Early Diagnosis. *Male Reproductive Health*, 115.
28. Hsiao, P., & Clavijo, R. I. (2018). Adverse effects of cannabis on male reproduction. *European urology focus*, 4(3), 324-328.
29. Du Plessis, S. S., Agarwal, A., & Syriac, A. (2015). Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 32(11), 1575-1588.
30. Gordon, A. J., Conley, J. W., & Gordon, J. M. (2013). Medical consequences of marijuana use: a review of current literature. *Current Psychiatry Reports*, 15(12), 419.
31. Thompson ST. Preventable causes of male infertility. *World J Urol*. 1993;11:111–9.
32. Ramos JA, Bianco FJ. The role of cannabinoids in prostate cancer: basic science perspective and potential clinical applications. *Indian J Urol*. 2012;28:9–14.
33. Close CE, Roberts PL, Berger RE. Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men. *J Urol*. 1990;144:900–3.
34. Hashibe M, Ford DE, Zhang ZF. Marijuana smoking and head and neck cancer. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(11 Suppl):103S–7S.
35. Trabert, B., Sigurdson, A. J., Sweeney, A. M., Strom, S. S., & McGlynn, K. A. (2011). Marijuana use and testicular germ cell tumors. *Cancer*, 117(4), 848-853.
36. McGlynn, K. A., & Trabert, B. (2012). Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. *Nature Reviews Urology*, 9(6), 339-349.
37. Reuhl, J., Bachi, M., Schneider, M., Lutz, F. U., & Bratzke, H. (2001). Morphometric assessment of testicular changes in drug-related fatalities. *Forensic science international*, 115(3), 171-181.
-
- 38 Callaghan RC, Allebeck P, Akre O, McGlynn KA, Sidorchuk A. Cannabis Use and Incidence of Testicular Cancer: A 42-Year Follow-up of Swedish Men between 1970 and

2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Nov;26(11):1644-1652. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0428.

39 Ghasemiesfe M, Barrow B, Leonard S, Keyhani S, Korenstein D. Association Between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 Nov 1;2(11):e1916318. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16318. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2020 Jan 3;3(1):e1921065.

40 Clark TM. Scoping Review and Meta-Analysis Suggests that Cannabis Use May Reduce Cancer Risk in the United States. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020 Aug 21. doi: 10.1089/can.2019.0095.

41 Gandhi S, Vasisth G, Kapoor A. Systematic review of the potential role of cannabinoids as antiproliferative agents for urological cancers. *Can Urol Assoc J.* 2017 Mar-Apr;11(3-4):E138-E142. doi: 10.5489/cuaj.4371.

42 Song A, Myung NK, Bogumil D, Ihenacho U, Burg ML, Cortessis VK. Incident testicular cancer in relation to using marijuana and smoking tobacco: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Urol Oncol.* 2020 Jul;38(7):642.e1-642.e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.03.013

43 Taneja S, Hoogenes J, Slaven M, Kapoor A. Use of cannabis in urological cancer patients: A review to evaluate risk for cancer development, therapeutic use, and symptom management. *Can Urol Assoc J.* 2021 Jun 22. doi: 10.5489/cuaj.7198.

44 Reece AS, Hulse GK. Causal inference multiple imputation investigation of the impact of cannabinoids and other substances on ethnic differentials in US testicular cancer incidence. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021 Jul 11;22(1):40. doi:10.1186/s40360-021-00505-x.

45 Shields LBE, Daniels MW, Mar N, Rezazadeh Kalebasty A. Thromboembolic events in metastatic testicular cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *World J Clin Oncol.* 2021 Mar 24;12(3):183-194. doi: 10.5306/wjco.v12.i3.183.

46 Barchi M, Innocenzi E, Giannattasio T, Dolci S, Rossi P, Grimaldi P. Cannabinoid Receptors Signaling in the Development, Epigenetics, and Tumours of Male Germ Cells. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 18;21(1):25. doi: 10.3390/ijms21010025.

47 Capodice JL, Kaplan SA. The endocannabinoid system, cannabis, and cannabidiol: Implications in urology and men's health. *Curr Urol.* 2021 Jun;15(2):95-100. doi: 10.1097/CU9.000000000000023.

13. Índice de abreviaturas.

THC	Tetrahidrocannabinol
AFP	Alfa feto proteína
Cm ³	Centímetros cúbicos
CA	Cáncer
CB1	Receptores tipo cerebral
CB2	Receptores tipo bazo
DE	Desviación estándar
DHL	Deshidrogenasa láctica
DM	Diabetes mellitus
ECS	Sistema endocannabinoide
GCH	Gonadotropina coriónica humana
AEA	Araquidoniletanolamida
ARE	Araquidonoiletanolamida
HA	Motilidad hiperactivada
HJM	Hospital Juárez de México
mUI	Mili unidades internacionales
mL	Mililitro
n	Frecuencia en muestras
ng	Nano gramos.
ng/dL	Nano gramos por decilitro
p	Valor de p.
PC	Fitocannabinoides
RIQ	Rango intercuartil.
TCG	Tumor de células germinales.
TCGm	Tumor de células germinales mixto
UI	Unidades Internacionales.
χ^2	Chi cuadrada
±	Media
σ	Desviación estándar.
±	Más menos (expresado como desviación estándar)